

Aus der Klinik für Innere Medizin, Abteilung Gastroenterologie
der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. habil. R. Schmidt

Symptomatologie und Qualität der Diagnostik des Pankreaskarzinoms an der Universität Rostock

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Akademischen Grades
Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Stephanie Schell-Dieckel

Rostock 2008

urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0006-9

Dekan: Prof. Dr. med. habil. E. C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. S. Liebe

2. Gutachter: Prof. Dr. med. E. Klar

3. Gutachter: PD Dr. med. habil. H.-Chr. Schober

Tag der Dissertation: **16.12.2008**

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	2
1.2	Ätiologie	2
1.3	Pathologische Anatomie und Histologie	3
1.4	Symptomatik	4
1.5	Diagnostik	6
1.5.1	Sonographie	6
1.5.2	Computertomographie	6
1.5.3	Endosonographie	8
1.5.4	Magnetresonanztomographie	9
1.5.5	Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie	10
1.5.6	Positronenemissionstomographie und Röntgen Thorax	11
1.5.7	Serologische Marker	12
1.6	Staging und Grading	13
1.7	Therapie des Pankreaskarzinoms	14
1.7.1	Chirurgische Therapie	14
1.7.2	Adjuvante Chemotherapie und Radiotherapie	16
1.7.3	Palliative Chemotherapie	16
1.7.4	Weitere palliative Therapiemaßnahmen	18
2	Zielstellung	19
3	Material und Methoden	20
4	Ergebnisse	26
4.1	Geschlecht	26
4.2	Alter	26
4.3	Anamnese	27
4.3.1	Einweisungsdiagnose	27
4.3.2	Eigenanamnese	28

4.4	Familienanamnese	30
4.5	Symptomatik	30
4.5.1	Schmerzsymptomatik	30
4.5.2	Gastrointestinale Symptomatik	33
4.5.3	Tumorsymptomatik	34
4.6	Alkohol- und Nikotinabusus	35
4.6.1	Alkoholabusus	35
4.6.2	Nikotinabusus	36
4.7	Klinik	36
4.7.1	Gewichtsverhalten	36
4.7.2	Klinische Untersuchung	37
4.8	Laborparameter	38
4.8.1	Tumormarker	38
4.8.2	Mögliche Prognosefaktoren	38
4.9	Diagnostische Untersuchungen und Befunde	39
4.9.1	Durchgeführte Untersuchungen	40
4.9.2	TNM-Angaben bei den verschiedenen Untersuchungen	40
4.9.3	Histologische und zytologische Untersuchung	41
4.9.4	Venenthrombosen	42
4.10	Tumorstadien und weitere Therapieverfahren	43
4.10.1	Tumorstadien nach abgeschlossener Diagnostik	43
4.10.2	Tumorlokalisation	44
4.10.3	Operative Therapiemöglichkeiten	45
4.10.4	Diagnosesicherung bei inoperablen Tumoren	46
4.10.5	Histologische Aufarbeitung der OP-Präparate	47
4.10.6	Gegenüberstellung prä- und postoperativer TNM-Angaben	50
4.10.7	Weitere Therapieverfahren	51
4.11	Überlebenszeit	52
5	Diskussion	54
5.1	Diskussion der Datenerhebung	54
5.2	Altersverteilung und Geschlecht	56

5.3	Anamnese und klinische Untersuchung	57
5.4	Eigenanamnese	58
5.4.1	Diabetes mellitus	58
5.4.2	Pankreatitis	59
5.5	Familienanamnese	59
5.6	Symptomatik	60
5.7	Nikotin- und Alkoholabusus	66
5.8	Mögliche Prognosefaktoren und diagnostische Untersuchungen	67
5.8.1	Mögliche Prognosefaktoren	67
5.8.2	Bildgebende Verfahren	69
5.9	Histologische und zytologische Untersuchungen	72
5.10	Tumorstadium und Operation	74
5.11	Tumorlokalisation und Operationsmöglichkeit	76
6	Zusammenfassung	77
7	Thesen	79
8	Literaturverzeichnis	81
9	Anhang	I
9.1	Abkürzungsverzeichnis	I
9.2	Danksagung	III
9.3	Lebenslauf	IV
9.4	Selbstständigkeitserklärung	V

1 Einleitung

Die Karzinome des exokrinen Pankreas haben während der letzten Jahrzehnte deutlich an Häufigkeit zugenommen. Mehr als 95% aller Pankreasneoplasien entstehen aus dem exokrinen Anteil des Organs, 5% weisen einen endokrinen Ursprung auf [36]. Trotz erheblicher Fortschritte in Diagnostik und Therapie sowie verbessertem Verständnis der Pathogenese, weist das Pankreaskarzinom eine insgesamt schlechte Langzeitprognose auf. Da Frühsymptome selten und uncharakteristisch sind, erfolgt die Diagnose oftmals erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium [62]. Lediglich 20-30% aller Pankreaskarzinome können operativ entfernt werden. Bei der Mehrzahl der Patienten ist aufgrund von lokaler Tumordinfiltration und Fernmetastasierung bei Diagnosestellung kein kurativer Therapieansatz mehr möglich [36].

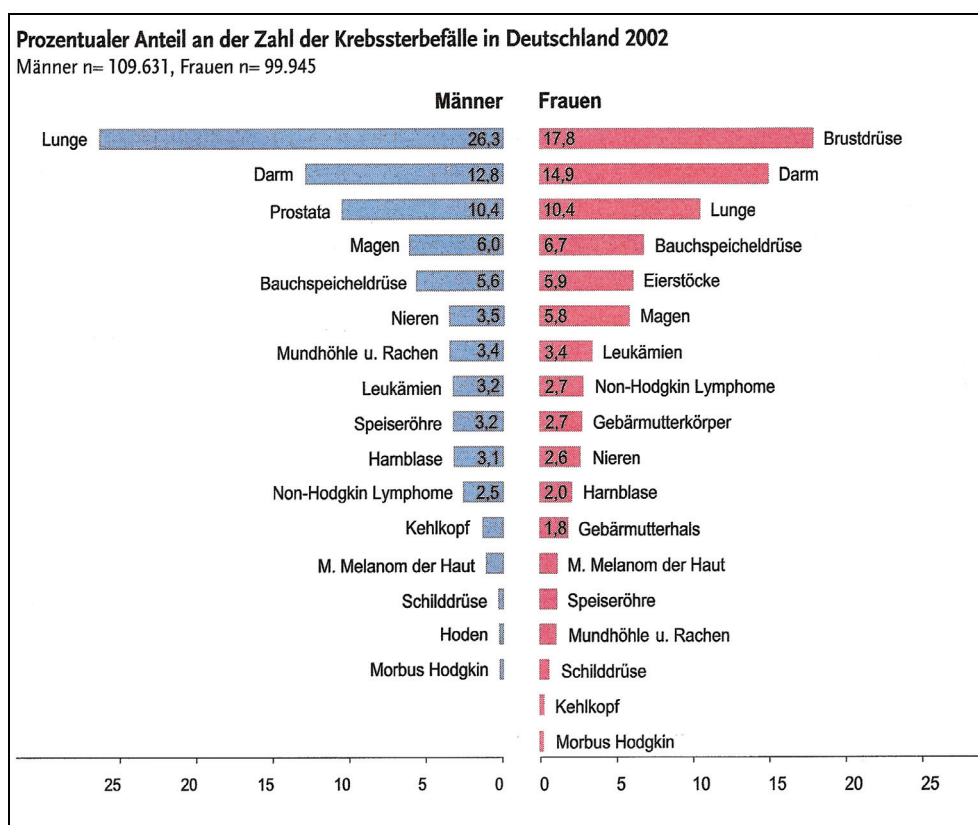


Abb. 1: Prozentualer Anteil der Krebssterbefälle in Deutschland 2002 [9]

Das Pankreaskarzinom ist für 6,1% aller Krebstodesfälle deutschlandweit verantwortlich. Es gehört zu den vierthäufigsten Krebstodesursachen bei Frauen und zu den fünfhäufigsten bei Männern [9].

1.1 Epidemiologie

Im Jahr 2000 verstarben 213000 Menschen weltweit an einem Pankreaskarzinom [82]. Das Auftreten dieser bösartigen Erkrankung vor dem 30. Lebensjahr ist sehr selten. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz exponentiell an und gipfelt im 7.-8. Lebensjahrzehnt [72]. Die weltweite Inzidenz und Mortalität dieser Erkrankung variieren erheblich. In den Entwicklungsländern zeigt sich eine geringe Inzidenz, mit Ausnahme der Länder Mittel- und Südamerikas [84]. In den Industrienationen ist die Inzidenz an einem Pankreaskarzinom zu erkranken in den letzten zwei Jahrzehnten bei den Männern stetig angestiegen, bei den Frauen etwa gleich geblieben [49]. Bezogen auf den europäischen Raum liegt die Häufigkeit für das Auftreten einer Pankreasneoplasie an sechster Stelle [72]. Die Mortalitätsraten des Pankreaskarzinoms variieren weltweit. Dies lässt sich unter anderem auf die unterschiedlich entwickelten Standards in der Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms zurückführen [72]. Im europäischen Raum liegen die höchsten Mortalitätsraten in Ungarn, Österreich und Tschechien [14]. Die 1-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten liegen in Europa und in den Vereinigten Staaten von Amerika unter 25% bzw. unter 5% [14,102].

1.2 Ätiologie

Die ätiologischen Faktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms sind bisher nur unzureichend erklärbar. Für die Entwicklung eines bösartigen Pankreastumors gibt es Risikofaktoren, dabei stellt das Alter den Wichtigsten dar. So weisen über 60-jährige Menschen ein mindestens 30-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu unter 50-Jährigen auf [34,56,62].

Regelmäßiger Nikotinkonsum erhöht weiterhin das zuschreibbare Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken um 25% gegenüber Nichtrauchern [55,62]. Die in dem Tabakrauch enthaltenen Karzinogene gelangen nach Inhalation über die Lun-

ge auf hämatogenem Weg in das Pankreasgewebe. Man vermutet, dass die Karzinogene zusätzlich über den oberen Gastrointestinaltrakt direkt in das Pankreasgangsystem gelangen. Dies erklärt unter anderem die bevorzugte Tumorlokalisation im Pankreaskopf [62].

Im Rahmen der Ernährung zählen eine fett- und kalorienreiche Ernährung sowie Adipositas als prädisponierende Faktoren [83]. Auch wird ein Diabetes mellitus häufig mit der Entstehung eines Pankreaskarzinoms in Verbindung gebracht [33,55,72]. Die Erstdiagnose eines Diabetes mellitus ist vor allem in den ersten zwei Jahren mit einer signifikant erhöhten Rate an Erstdiagnosen verbunden [25,33]. Insulinpflichtiger Diabetes von erst kurzer Dauer kann durch ein Pankreaskarzinom verursacht sein [114].

Die chronische Pankreatitis ist; unabhängig von ihrer Genese; als ein weiterer erwiesener Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms zu sehen sind [36,62].

Zudem werden eine Vielzahl hereditärer Erkrankungen beschrieben, die mit einem erhöhten Risiko eines Pankreastumors assoziiert sind [36,93]. Zu diesen Krankheiten zählen unter anderem: familiäres Pankreaskarzinom, hereditäre non-polypöse kolorektale Karzinome, familiäre adenomatöse Polyposis, familiäres Mammakarzinom, zystische Fibrose, familiäres atypisches malignes Melanom, Von Hippel-Lindau-Syndrom, Peutz-Jeghers-Syndrom und das Ataxie-Teleangiektasie-Syndrom [36,93].

1.3 Pathologische Anatomie und Histologie

Das Pankreaskarzinom wächst oftmals als solitärer Knoten, der scharf von seiner Umgebung abgesetzt ist. Es kann aber auch diffus infiltrierend wachsen. Makroskopisch wird der Tumor in Kopf-, Körper- und Schwanzkarzinome eingeteilt. Zu 60-70 % ist das Karzinom im Pankreaskopf lokalisiert, während im Pankreaskorpus und -schwanz etwa 20% der Tumore entstehen [10,36]. Unmittelbar periampullär befindet sich der Tumor bei 9,2% der Patienten. Das periampulläre Karzinom ist dennoch vom Pankreaskarzinom abzugrenzen, weil die Prognose deutlich besser beschrieben wird [54,107].

Die große Mehrheit der Pankreaskarzinome entsteht im Bereich des Gangepithels und entspricht histologisch dukталen Adenokarzinomen. Andere bösartige Veränderungen gehen vom Azinusepithel aus und zählen zu den azinären Karzinomen. Seltener treten anaplastische Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, Adenokanthome, Riesenzellkarzinome und osteoklastische Riesenzellkarzinome sowie Zystadenokarzinome auf [10].

Die Entstehung des Pankreaskarzinoms kann durch das Progressionsmodell erklärt werden, welches sich auf histologische und molekularbiologische Erkenntnisse stützt. Dabei verändert sich das duktale Epithel über mehrere Zwischenstufen zur intraepithelialen Neoplasie und schließlich zum invasiven dukталen Karzinom [36,56].

Pankreaskarzinome metastasieren bevorzugt in die regionären Lymphknoten und hämatogen in die Leber, Lungen, Nieren und ins Skelettsystem. Der Tumor bricht häufig in Nachbarstrukturen ein. Davon sind der Ductus choledochus, das Duodenum, der Magen, das Kolon transversum und die Milz betroffen. Zudem infiltriert der Tumor sehr früh das Retroperitoneum und umliegende Gefäße. Dies führt zu Gefäßkompressionen oder massiven Blutungen [10].

1.4 Symptomatik

Das Pankreaskarzinom verursacht keine spezifischen Frühsymptome, sondern meist eine uncharakteristische Beschwerdesymptomatik [36,109]. Nur wenige klinische Studien beschäftigen sich mit der Symptomatik des Pankreaskarzinoms. Vorliegende Studien sind schwer miteinander vergleichbar, da die Autoren unterschiedliche Prioritäten bei der Durchführung und Auswertung ihrer klinischen Studien gesetzt haben.

Die bösartigen Pankreastumoren betreffen häufiger Männer als Frauen [39]. Das Durchschnittsalter variiert in den internationalen Studien zwischen 58 und 64 Jahren [32,38,53].

Die klassischen Symptome des Pankreaskarzinoms sind Abdominalschmerzen, Gewichtsverlust, Ikterus, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhö und eine verminderte Leistungsfähigkeit [109,115]. Die Schmerzen können in unterschiedlichen Variationen und Intensitäten auftreten. Vielfach sind Schmerzen auch das einzige Symptom. Viele Patienten suchen erst bei unerträglichen Schmerzen den Arzt auf. Dies ist oft ein Zeichen für eine Tumordinfiltration in das umliegende Gewebe [53]. Die meisten Patienten klagen über Oberbauchbeschwerden, etwa ein Drittel der Betroffenen klagt über Rückenschmerzen. Ridder und Klempnauer [91] beschreiben, dass Patienten mit Rückenschmerzen häufiger an einem irresektablen Befund leiden. Diese Schmerzen deuten auf ein aggressives Tumorwachstum hin, welches durch perineurale und retroperitoneale Infiltration gekennzeichnet ist [77,91].

Viele Patienten verlieren stark an Gewicht, wobei in den verschiedensten Studien darüber keine genauen Angaben getroffen werden. Zusätzlich geben die Patienten häufig Leistungsminderung und verstärkte Müdigkeit an [39,53]. Im Rahmen der tumorspezifischen Symptomatik werden ein Ikterus und eine durch die Cholestase bedingte Steatorrhoe beschrieben [109].

Betrachtet man die gastrointestinale Symptomatik, wird von den Patienten am häufigsten ein Appetitverlust beklagt, gefolgt von Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe und Obstipation [39,91]. Die Beschwerden vieler Patienten sind noch ein halbes Jahr oder länger vor der Diagnosestellung oft unspezifisch. Im Vordergrund stehen dabei Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, vor allem aber das frühe Sättigungsgefühl nach Nahrungsaufnahme und eine häufig geäußerte Kraftlosigkeit [23].

Unerwarteter Weise stellte sich in einer Studie von DiMagno [23] heraus, dass viele Patienten weit vor der Diagnosestellung Abneigungen gegen langjährige Nahrungsgewohnheiten, wie zum Beispiel Kaffee oder Fleisch, entwickelten. Obwohl diese Symptome sehr unspezifisch sind, treten sie doch sehr plötzlich und unerwartet bei vermeintlich gesunden Personen auf. Ihr Auftreten sollte die Aufmerksamkeit auf das Vorliegen eines gastrointestinalen Tumors, so auch das Pankreaskarzinom, richten. Erstmals wird in der Studie von Gullo und Tomassetti [32] über die plötzliche Abneigung jahrelanger Nahrungsgewohnheiten berichtet. Dies wurde isoliert von keinem der befragten Personen in der Kontrollgruppe angegeben [32]. Ob eine 6-7 Monate früher gestellte Diagnose die Prognose der Patienten signifikant verbessern würde, ist bisher nur unzureichend bekannt [32].

1.5 Diagnostik

1.5.1 Sonographie

Bei Patienten mit einem Ikterus und unklaren Oberbauchbeschwerden wird häufig eine Abdomensonographie durchgeführt [36]. Sie zählt zu den sicheren, effektiven und strahlenfreien Untersuchungsmethoden ist jedoch, zur Diagnosesicherung allein nicht ausreichend [47,73]. Der Untersucher kann sich einen Eindruck von der Größe, der Lage und bestimmten Charakteristika des Primärtumors verschaffen [19,109]. Tumoren mit einer Größe von >3 cm sind sonographisch mit einer hohen Sensitivität darstellbar [73]. Je kleiner die Tumorgöße, desto mehr sinkt auch die Sensitivität. Insgesamt variiert die Sensitivität untersucherabhängig zwischen 50% und 94% [47]. Aussagen bezüglich des Pankreasparenchyms und des Pankreasganges sind oftmals durch den adipösen Habitus der Patienten oder durch Darmgasüberlagerung erschwert [73,86,110]. Lebermetastasen lassen sich sonographisch häufig genauer darstellen als in der Computertomographie (CT) [73].

Mit Hilfe der Duplexsonographie lassen sich Gefäßinfiltrationen aufzeigen [90]. Die neuere Kontrastmittelsonographie ermöglicht Tumoren <2 cm sicher zu detektieren. Die Sensitivität dieser Diagnostik ist der Endosonographie gleichgestellt und der CT sogar überlegen [73]. Kleine Tumoren, kleine suspekten Lymphknoten oder die Infiltration in umliegende Gefäßstrukturen können sonographisch nicht ausreichend beurteilt werden [47]. Eine Objektivierung der sonographischen Untersuchungsergebnisse mit der CT und der MRT gelingt aufgrund der Untersucherabhängigkeit nicht ausreichend.

1.5.2 Computertomographie

Die Computertomographie zählt zu den Standarduntersuchungsverfahren bei der Verdachtsdiagnose Pankreaskarzinom [36]. Mit ihrer Hilfe können der Tumor und angrenzende Gefäße dargestellt werden. Weiterhin kann die Tumordinfiltration in die Umgebung und die Darstellung von Fernmetastasen erfolgen [100]. Die Sensitivität liegt bei 98%, die Spezifität bei 54% [26].

Das Pankreaskarzinom stellt sich im CT in der arteriellen und in der portalvenösen Phase als ein wenig kontrastmittelanreichernder, hypovaskularisierter Tumor dar

[73]. Die Grenze zwischen gesundem Gewebe und Tumorstruktur ist dabei oftmals nur in einer der beiden Phasen sichtbar [73].

Sekundäre Tumorzeichen, wie die Dilatation des Pankreasganges oder des Ductus choledochus durch Tumormassen, finden sich bei 60% der Patienten [73]. Ein „Double-duct-sign“ bei Kompression beider Gangsysteme zeigen 77% der Patienten [73]. Zusätzlich sind häufig Deformierungen der Pankreaskontur und ein Verlust der lobulären Pankreasstruktur CT-morphologisch feststellbar [101].

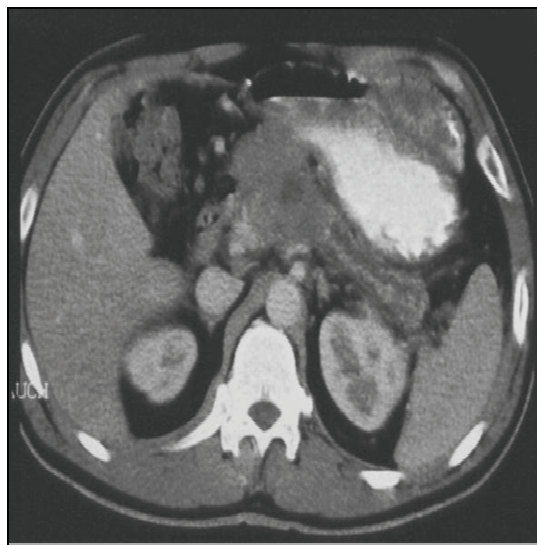


Abb. 2: Darstellung eines Pankreastumors in der Computertomographie [Univ. Rostock]

Aufgrund der anatomischen Nähe zu den großen Oberbauchgefäßen sind viele Pankreaskarzinome bei Erstdiagnose bereits nicht mehr kurativ resezierbar. Die Spezifität und Sensitivität der kontrastmittelanreichernden Darstellung von Gefäß-einbrüchen liegen bei 84,2 bzw. 94% [46].

Eine Tumordinfiltration in das venöse Gefäßsystem ist heute nicht mehr zwingend mit der Inoperabilität verbunden, da sich diese oftmals chirurgisch rekonstruieren lassen [36]. Eine absolute Kontraindikation für eine Operation stellt in den meisten Fällen allerdings die Tumordinfiltration der A. mesenterica superior dar [36]. Zu den Kriterien einer Tumordinfiltration in umliegende Gefäße zählen [73]:

- Arterielle Einbettung in die Tumormasse oder venöser Verschluss durch den Tumor
- Gefäßwandunregelmäßigkeiten
- Gefäßstenosen
- „Tear drop sign“ der V. mesenterica superior.

Vergrößerte Lymphknoten im Rahmen einer Pankreasmalignomkrankung finden sich vor allem im Ligamentum hepatoduodenale, am Truncus coeliacus sowie im peripankreatischen und periportalen Raum. Die computertomographische Spezifität und Sensitivität werden gering eingeschätzt [73]. CT-morphologische Kriterien der Lymphknotenmetastasierung sind [73,87]:

- vergrößerte Lymphknoten und anormale Form
- Verlust des Fettgehaltes innerhalb des Lymphknotens
- verminderte Anreicherung im Zentrum des Lymphknotens.

1.5.3 Endosonographie

Die Endosonographie gehört zu den neueren diagnostischen Verfahren im Rahmen der Pankreasdiagnostik [73]. Die Ultraschallsonde wird transösophageal direkt in das Duodenum eingeführt. Die anatomische Nähe des Duodenums zum Pankreas ermöglicht eine hohe endosonographische Auflösung des Organs [73]. Das Pankreaskarzinom stellt sich bei dieser Diagnostik als eine inhomogene Struktur mit irregulärer Kontur dar [47]. Auch zeigt sich zusätzlich oftmals eine Dilatation des distalen Pankreasganges [47].

Die Sensitivität, einen Pankreastumor in der Endosonographie zu diagnostizieren, liegt bei etwa 92% [26]. Bei gleichzeitigem Auftreten von einem entzündlichen Geschehen sinkt jedoch die Spezifität, da endosonographisch keine eindeutige Differenzierung zwischen inflammatorischem Gewebe und Tumorgewebe möglich ist [73]. In einer Studie von Barthet [6] wurden 85 Patienten mit einem Pankreaskarzinom bei gleichzeitig vorliegender chronischer Pankreatitis endosonographiert. Der positive Vorhersagewert lag bei 60%.

Gemäß Aussagen der internationalen TNM-Klassifikation werden endosonographisch das T-Stadium mit einer Sensitivität von 74-95% und das N-Stadium mit 64-73% beschrieben. Variationen sind auf die Untersucherabhängigkeit zurückzuführen [73].

Eine hohe Sensitivität ist endosonographisch bei der Beurteilung von tumorösen Gefäßinfiltrationen beschrieben. Tumorzapfen lassen sich im Truncus coeliacus, in der Portalvene, der V. lienalis oder der V. mesenterica superior darstellen [71]. Problematisch ist diesbezüglich das derzeitige Fehlen von einheitlichen internationalen Übereinstimmungen. Da die Gefäßinfiltrationen therapeutisch von großer Bedeutung sind, einigt man sich derzeit auf folgende Punkte [73]:

- Strukturverlust zwischen Tumor und Gefäßwand
- Tumor im Gefäßlumen
- Irreguläre Gefäßwände
- Vorhandensein kollateraler Kreisläufe.

Die Endosonographie ist vor allem bei suspekten Pankreasumforderungen bezüglich seiner Aussagekraft der Computertomographie überlegen. Bei der Darstellung und Beurteilung der Tumorresektabilität und des Lymphknotenbefall finden sich nahezu identische Ergebnisse [22].

Stellt sich im Verlauf einer endosonographischen Untersuchung ein inoperabler Befund dar, der nur einer palliativen Therapie zugänglich ist, sollte der Befund histologisch durch eine Feinnadelaspiration gesichert werden. Auch hier erhält man untersucherabhängig einen positiven Befund mit einer Spezifität von 75-90% und einer Sensitivität von 94-100% [99,110].

1.5.4 Magnetresonanztomographie

Seit der Einführung der ultraschnellen MRT hat sich die Bedeutung dieser Methode in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms geändert [89]. Während einer einzigen Untersuchung können alle für die weitere Therapieplanung notwendigen Informationen gewonnen werden. Es besteht neben der Schnittbildanfertigung die Möglich-

keit, den Gallen- und Pankreasgang mit Hilfe der Magnetresonanzzholangiopankreatikographie (MRCP) darzustellen. Weiterhin besteht die Möglichkeit der 3D-Gefäßdarstellung mit Hilfe der MR-Angio [89].

Naheliegende Gefäße könnten risikoarm angiographisch untersucht werden [89]. In einer Studie von Richter et al. [89] wurde die Resektabilität des Tumors durch die ultraschnelle MRT, die MRCP und die MRA festgelegt. Die Sensitivität für die Vorhersage der Resektabilität lag bei 96%, die Spezifität bei 89,5%. Die direkten und indirekten Tumorzeichen stimmen mit denen der Computertomographie überein. Aus heutiger Sicht wird die MRT der CT gegenüber als gleichwertig beschrieben [101]. Es sind neben den T1- und T2-Wichtungen auch Gradientenechosequenz (GRE) und Turbo-Spinecho-Sequenz (TSE) Aufnahmen erforderlich, wobei sich in Letzterem ein hoher Kontrast zwischen dem Tumor und dem normalen Pankreasparenchym zeigt [101]. Nach Gadolinium-KM-Applikation ist der Tumor häufig in venöser und parenchymatöser Phase hypovaskularisiert. Manganhaltiges Kontrastmittel reichert sich stark im normalen Pankreasgewebe an, nicht jedoch im Tumor. Weiterhin können mit Hilfe der MRT, nach Gabe von Manganfodipir-Kontrastmittel kleine Lebermetastasen gut dargestellt werden. Hier ist die MRT der CT überlegen [101].

Die MRT gilt heute mit Hilfe der MRA als günstig bei der Beurteilung der Gefäße. Die Pankreas- und Gallengangsstrukturen können durch die MRCP dargestellt werden. Neben dem Standardverfahren der Computertomographie wird die MRT bei uneindeutigen Befunden zur Beurteilung kleiner Tumoren und Lebermetastasen herangezogen [70,101].

1.5.5 Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie

Mit Hilfe der ERCP lassen sich sowohl der Gallengang als auch der Pankreasgang mit einer hohen Auflösung darstellen [47]. Ebenso bietet sich die Möglichkeit Biopsien zu entnehmen und anschließend zytologisch auf maligne Zellen zu untersuchen. Die Sensitivität dieser Untersuchung liegt bei 70%, die Spezifität bei 94% [26].

Neben den diagnostischen Möglichkeiten können bei der ERCP auch therapeutische Verfahren angewandt werden. Zu diesen zählen die endoskopische Stentimplantation [47]. Eine Sedierung des Patienten ist während des Eingriffes erforderlich. Nach Einbringen von Kontrastmittel in den Pankreasgang besteht die Möglichkeit einer akuten Begleitpankreatitis [73]. Diese iatrogen verursachte Pankreatitis tritt mit einer Häufigkeit von 0,7-12% auf [89].

Insgesamt tritt die ERCP trotz eines hohen diagnostischen und therapeutischen Nutzens aufgrund der Untersuchungsrisiken zunehmend neben der MRT und der CT in den Hintergrund [47].



Abb. 3: Double-Duct-Sign eines Pankreaskarzinoms in der ERCP [Univ. Rostock]

1.5.6 Positronenemissionstomographie und Röntgen Thorax

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein nicht invasives Verfahren mit einer hohen Sensitivität für Fernmetastasen verschiedener Tumoren, sowie der Differenzierung unklarer CT-Befunde zwischen benignem und malignem Tumor [73]. Das am häufigsten verwendete Pharmakon ist 18-Fluoro-Desoxy-Glucose, welches sich durch die hohe Aufnahme des Tracers auszeichnet [73]. Die Sensitivität der PET ein Pankreaskarzinom darzustellen liegt zwischen 71-92%, die Spezifität zwischen 64-94% [73].

Zur Vervollständigung des medizinischen Stagings und der Suche nach suspekten Lungenbefunden ist nach den Leitlinien das Röntgen Thorax indiziert. Die CT-

Thorax ist bezüglich der Aussage malignitätsverdächtiger Lungenbefunde jedoch sensitiver [2].

1.5.7 Serologische Marker

Bezüglich der Detektion eines Pankreaskarzinoms sind Tumormarker sensible Laborparameter [20]. Bei Nachweis einer Pankreasraumforderung sollte eine Ca 19-9 Bestimmung durchgeführt werden [2,36]. Das Ca 19-9 ist ein Glycoprotein, welches auf der Oberfläche von Pankreastumorzellen und auch von normalen Pankreaszellen und Zellen des Ductus choledochus exprimiert wird. So können Aussagen hinsichtlich der Prognose, Therapieeffizienz und Tumoresiduen getroffen werden [20,43].

Die aktuelle Studienlage bestätigt, dass Ca 19-9 mit seiner Sensitivität von ca. 80% und Spezifität von 60-70% der beste momentan verfügbare Tumormarker im Rahmen der Diagnostik des Pankreaskarzinoms ist [73]. Bei ausgeprägtem Tumorstadium in fortgeschrittenen Krankheitsstadien steigt die Spezifität von Ca 19-9 auf über 90% an [20]. Ein limitierender Faktor ist die geringe Sensitivität bei Tumoren mit einer Größe von weniger als 2 cm. Nur etwa 50% aller Tumoren <2 cm sind mit einem Ca 19-9 Anstieg verbunden [94]. Es werden auch Erhöhungen bei anderen bösartigen Erkrankungen beobachtet, zu denen Ovarialkarzinome, hepatozelluläre Karzinome sowie Kolon-, Magen- und Bronchialkarzinome zählen [73].

Patienten mit einem negativen Lewis Blutgruppen Antigen können Ca 19-9 nicht synthetisieren und weisen somit, genetisch bedingt, unauffällige Ca 19-9 Parameter auf. Dies betrifft etwa 4-15% der Gesamtbevölkerung [96].

Ein weiterer Tumormarker ist das carcinoembryonale Antigen (CEA) [73]. Es findet sich auf normalen Mukosazellen und wird bei verschiedenen Erkrankungen verstärkt exprimiert. Dazu zählen neben Pankreasmalignomen, gastrointestinalen und kolorektalen Tumoren auch gutartige Erkrankungen, wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen und peptische Ulzera [73]. Auch ein Nikotinabusus führt zu einem Anstieg des Tumormarkers. Die Sensitivität wird zwischen 48-55% beschrieben, die Spezifität zwischen 87-90% [3,66,108].

1.6 Staging und Grading

Das Staging beinhaltet Informationen über die lokale Tumorausbreitung und Metastasierung. In der TNM-Klassifikation werden der Primärtumor (T), der Lymphknotenstatus (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) beurteilt [106]. Es wird zusätzlich häufig die UICC-Klassifikation von 1997 eingesetzt. Diese baut auf der TNM-Klassifikation auf. Das Grading beurteilt den histopathologischen Differenzierungsgrad der Tumoren.

Primärtumor (T)	Kriterien
Tx	Primärtumor kann nicht erfasst werden
T0	kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf das Pankreas beschränkt, <2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor auf das Pankreas beschränkt, >2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumorausbreitung jenseits des Pankreas ohne Infiltration des Tr. coeliacus oder der A. mesenterica superior
T4	Tumor infiltriert Tr. coeliacus oder A. mesenterica superior
Regionärer Lymphknotenstatus (N)	Kriterien
Nx	regionale Lymphknoten können nicht erfasst werden
N0	kein Anhalt für regionale Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen (>10 LK untersucht)
N1a	isolierter Lymphknotenbefall
N1b	multiple regionale Lymphknoten
Fernmetastasierung (M)	Kriterien
Mx	Fernmetastasen können nicht erfasst werden
M0	kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Abb. 4: TNM Klassifikation [106]

UICC Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Abb. 5: UICC-Klassifikation des Pankreaskarzinoms

Grading	Kriterien	Mitosezahl pro HPF (high power field)
G1	Gut differenziert	< 5
G2	Mäßig differenziert	6-10
G3	Schlecht differenziert	> 10

Abb. 6: Histologisches Grading maligner Tumoren [11]

Die Einstufung einer Tumorerkrankung in die einzelnen Kategorien des TNM-Systems erlaubt prognostische Aussagen und bestimmt häufig auch die weitere Therapie [36].

1.7 Therapie des Pankreaskarzinoms

1.7.1 Chirurgische Therapie

Die Tumoresektion ist das einzige kurative Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom [15,40,79]. Das Ziel ist die operative Tumorentfernung einschließlich des regionalen Lymphabflussgebietes im Gesunden (R0) [92]. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und Gefäßinfiltrationen stellt keine Kontraindikation dar, erhöht jedoch die Rezidivneigung [36]. Bei etwa 20% der Patienten ist eine kurative

Operation möglich [21]. Das operative Standardverfahren für Pankreaskopfkarzinome ist die partielle Duodeno-Pankreatektomie nach Kausch-Whipple [48,52]. Neben der Resektion des Pankreaskopfes und des Duodenums beinhaltet die klassische Operation nach Whipple zusätzlich eine 2/3 Magenresektion.

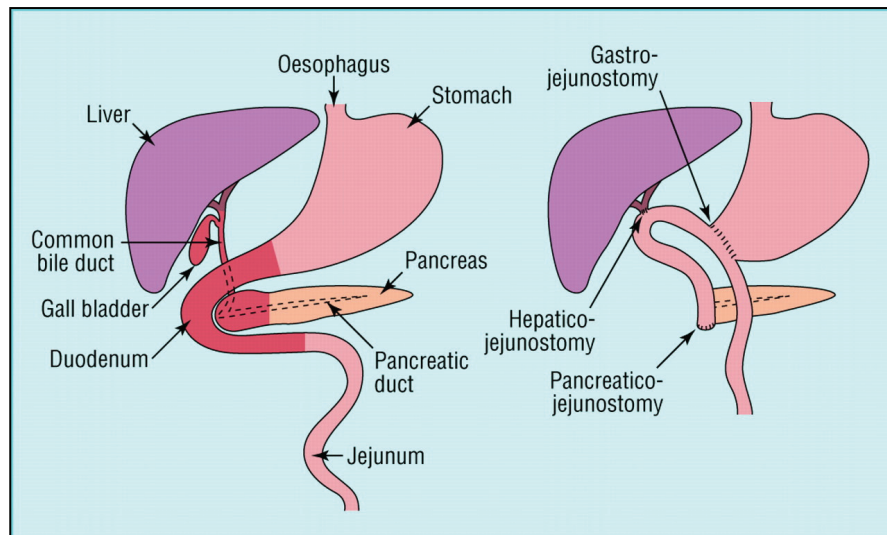


Abb. 7: Partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple und postoperative Rekonstruktion [12]

Dies führt im Anschluss an die Operation häufig zu Dumping-Syndromen und Maldigestion. Aus diesem Grund wird häufig die pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie angestrebt, bei der die Kontinuität des Magens bis zum Pylorus erhalten bleibt und erstmals 1978 von Traverso und Longmire durchgeführt wurde [52].

Pankreasschwanzkarzinome werden durch eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie therapiert, wobei etwa die Hälfte des Pankreas reseziert wird. Die totale Duodenopankreatektomie wird heute nur noch selten bei einem Tumorbefall des gesamten Pankreas oder Pankreaskorpuskarzinomen praktiziert [2,52].

Bezüglich der Gefäßinfiltration sollte eine Resektion der Pfortader und der Vena mesenterica superior erfolgen, wenn dadurch eine R0-Resektion möglich erscheint. Dagegen ist bei einer Tumordinfiltration der A. mesenterica superior und des Truncus coeliacus fast nie eine Tumorsektion im Gesunden möglich [2].

1.7.2 Adjuvante Chemotherapie und Radiotherapie

Die Voraussetzung für adjuvante Therapieverfahren ist die R0- bzw. R1-Tumorresektion. Ziel ist eine Reduktion der Lokalrezidivrate sowie eine Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls. Es können 5-FU/Folinsäure (Mayo-Protokoll), 5 FU/Folinsäure (AIO-Schema) und Gemcitabine als Chemotherapieprotokolle adjuvant durchgeführt werden [2]. Die größte randomisierte Studie liegt heute mit Gemcitabine vor. Die Dauer der Therapie sollte 6 Monate betragen und innerhalb der ersten 6 Wochen postoperativ begonnen werden [17].

Bezüglich der Effektivität der Radiotherapie im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie nach R1-Resektionen gibt es derzeit keine eindeutigen Aussagen [2]. Häufig ist die Radiotherapie jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden [2]. Eine Studie von Neoptolemos et al. [78] zeigt im direkten Vergleich eine 5-Jahres Überlebensrate von 17,4% nach adjuvanter Chemotherapie gegenüber 13,9% nach adjuvanter Radiotherapie.

1.7.3 Palliative Chemotherapie

Palliative Chemotherapien werden bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorleiden oder Tumorrezidiv eingesetzt [63]. Das Pankreaskarzinom spricht schlecht auf systemische Chemotherapien an [52]. Der Primärtumor ist oftmals in eine dichte, wenig vaskularisierte Pseudokapsel eingebettet, die eine mechanische Barriere darstellt. Außerdem exprimiert der Tumor im hohen Maße Multidrug-resistant Gene (MDR), welche die Wirksamkeit der Chemotherapie mindern [11,28].

Im vergangenen Jahrzehnt wurde Gemcitabine als standardisiertes Chemotherapeutikum in der Erstlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom eingesetzt. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 18-20% [4,8,17,59,98,112]. Andere Studien führten eine Kombination aus verschiedenen Chemotherapeutika durch. Zu ihnen zählen Platinanaloga, Topoisomerasehemmer, Taxane, Folsäureantagonisten und orale Fluoropyrimidine [52]. In der folgenden Abbildung sind die Studien, bei denen Gemcitabine mit verschiedenen Substanzen kombiniert wurde, dargestellt.

Autor	Therapie	Anzahl (n)	Medianes Überleben (Monate)	
			Gemcitabine Kombination	Gemcitabine Monotherapie
Berlin et al., 2002	5-FU	326	6,7	5,5
Hermann et al., 2005	Capecitabine	316	8,4	7,3
Heinemann et al., 2003	Cisplatin	195	8,3	6,0
Louvet et al., 2005	Oxaliplatin	313	9,0	7,1
Moore et al., 2005	Erlotinib	569	6,4	5,9
O'Reilly et al., 2004	Exatecan	349	6,7	6,2
Richards et al., 2005	Pemetrexed	330	6,3	6,2
Bramhall et al., 2002	Marimastat	239	5,5	5,5
Van Cutsem et al., 2004	Tipifarnib	688	6,5	6,0
Riess et al., 2002	Infusional 5-FU	466	5,8	6,2

Abb. 8: Kombinationen von Chemotherapeutika mit Gemcitabine bei palliativem Therapieansatz [1,8,13,35,37,59,74,80,81,112]

Zusammenfassend gibt es derzeit keine Kombinationschemotherapie, die das Überleben der Patienten, verglichen mit der Gemcitabine Monotherapie, deutlich verbessert [2]. Aktuelle Studien prüfen, ob sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und der Überlebenszeit auch mit der Kombination von Gemcitabine mit Capecitabine oder Oxaliplatin erreichen lassen [37,59]. Derzeit gibt es diesbezüglich keine ausreichenden Daten [2].

Weiterhin wurden Studien durchgeführt, die molekulargenetische Faktoren einbeziehen. Dazu zählen EGFR-Inhibitoren, VEGF-Inhibitoren, Farnesynl-Transferase Inhibitoren, Matrixmetalloproteinase-Inhibitoren und Cyclooxygenase-2-Inhibitoren [42]. Die Kombination der verschiedenen Substanzen untereinander gilt aktuell, zusätzlich zur Gemcitabine Monotherapie, als Therapieoption des metastasierten Pankreaskarzinoms [38].

1.7.4 Weitere palliative Therapiemaßnahmen

Die Palliativbehandlung des Pankreaskarzinoms setzt sich aus medikamentösen, interventionell-radiologischen, endoskopischen und operativen Therapiemaßnahmen zusammen.

Dabei hat die adäquate Schmerztherapie Priorität. Die Analgetikatherapie erfolgt nach dem WHO-Stufenschema [2]. Ein Großteil der Patienten benötigt bei fortschreitender Erkrankung eine Opioidtherapie. Eine Kombination mit Antidepressiva und Antikonvulsiva ist im fortgeschrittenen Krankheitsstadium sinnvoll [101]. Eine Alternative zur spezifischen Minderung der Tumorschmerzen stellt eine perkutane Blockade des Plexus coeliacus dar. Als Medikamente werden CT-gestützt 50%-iger Alkohol (Ethanol) oder eine 6%-ige Phenollösung in den Plexus coeliacus injiziert. Mit dieser Methode kann eine Schmerzfreiheit von bis zu einem Jahr erreicht werden [85]. Ausreichende Studien zum optimalen Zeitpunkt der Coeliacusblockade liegen derzeit noch nicht vor [2].

Eine palliative Strahlentherapie ist bei symptomatischen Metastasen, insbesondere Skelettmetastasen indiziert [2].

Bei fortschreitender Erkrankung tritt eine Obstruktion des Gallenganges durch den Tumor auf. Die Obstruktion lässt sich durch endoskopische Stenteinlage, perkutane transhepatische Cholangiodrainage oder operative Choledochojejunostomie (biliodigestive Anastomose) beheben. Der Krankenhausaufenthalt der Patienten, die mit einer Endoprothese versorgt werden, ist erheblich kürzer. Es treten aber auch häufiger Spätkomplikationen auf. Prothesen können Infektionen und Verschlüsse der Gallenwege hervorrufen. Metallstents bleiben länger durchlässig als Kunststoffstents und sorgen so für eine geringere Reinterventionsrate [2]. Aus diesem Grund werden sie Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 6 Monaten empfohlen. Kunststoffprothesen mit entsprechenden Wechseln im Intervall sind bei schlechter Prognose indiziert [2].

Eine PTCD sollte nach primärem Versagen der endoskopischen Therapie oder bei anatomischen Besonderheiten angewandt werden [75,102]. Tritt bei einem Patienten das klinische Bild einer Magenausgangsstenose oder einer duodenalen Obstruktion auf ist eine Gastroenterostomie (GE) indiziert [2].

2 Zielstellung

Trotz intensiver Forschung auf dem Gebiet der Pankreaskrankheiten existieren kaum Studien bezüglich der Symptomatik der Patienten. Die Universität Rostock gehört zu den Behandlungszentren für das Pankreaskarzinom in Mecklenburg-Vorpommern und behandelt jährlich eine große Anzahl an Patienten mit diesem bösartigen Tumor.

Die gezielte Erfassung der klinischen Symptomatik dieses Krankheitsbildes stellt eine zentrale Zielstellung dieser Arbeit dar, um einen Beitrag zur frühen Diagnosestellung zu leisten. Es wurde ein Erhebungsbogen entwickelt, welcher im Abschnitt Material und Methoden dargestellt wird.

Die Befundauswertung der Untersuchungsverfahren, die im Rahmen der Diagnostik und des Stagings eines Pankreaskarzinoms eingesetzt werden, leisten einen Beitrag zur Qualitätssicherung an der Universität Rostock. Zusätzlich werden einige Laborparameter bezüglich ihrer Aussagekraft als mögliche Prognosefaktoren bewertet.

Diese Arbeit stellt die Basis für eine klinische Datenbank dar, die weiterhin fortgeführt wird.

3 Material und Methoden

Zur Datenerfassung wurde ein Erhebungsbogen entwickelt. Dieser berücksichtigt die Symptomatik, Laborwerte, diagnostische Untersuchungen und Therapieverfahren.

Pankreaskarzinom und Begleitsymptomatik

Datum der Erfassung:

Hausarzt:

1. Patientendaten:

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Alter:

Geschlecht:

1. männlich

2. weiblich

2. Einweisungsdiagnose:

1. Pankreaskarzinom

2. Pankreatitis

3. Tumorverdacht

4. Andere

3. Aus welchem Grund Hausarzt aufgesucht:

1. Schmerzen

2. Ikterus

3. Gewichtsabnahme

4. Andere

4. Diagnosen:

Diabetes mellitus:

1. Ja

2. Nein

wenn ja, sekundär insulinpflichtig:

1. Ja

2. Nein

Pankreatitis in der Anamnese:

1. Ja

2. Nein

5. Familienanamnese (Krebs):

Pankreaskarzinom:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
Andere Krebserkrankungen:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>

6. Symptome:

Schmerzen:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
Schmerzbeginn:	1. kürzer als 1 Monat		
	2. 1 – 3 Monate		
	3. länger als 3 Monate		
Schmerzart:	1. dumpf		
	2. krampf- bis kolikartig		
	3. gürtelförmig		
Schmerzlokalisierung:	1. Bauch		
	2. Rücken		
Übelkeit:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
Erbrechen:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
Diarrhoe:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
Obstipation:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
Inappetenz:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
Gewichtsverlust mehr als 3 kg in den letzten 3 Monaten:	<input type="checkbox"/>		
	1. Ja	2. Nein	
Müdigkeit:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
Leistungsabfall:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
Nachtschweiß:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
Ikterus:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
Pruritus:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>

7. Lebensgewohnheiten:

Alkohol:	1. kein	2. gelegentlich	3. regelmäßig	<input type="checkbox"/>
bei regelmäßig:	1. kürzer als 1 Jahr			
	2. 1 – 5 Jahre			
	3. länger als 5 Jahre			<input type="checkbox"/>
zur Zeit:	1. Ja	2. Nein		<input type="checkbox"/>
Nikotin:	1. Ja	2. Nein		<input type="checkbox"/>
wenn ja:				
zur Zeit:	1. Ja	2. Nein		<input type="checkbox"/>
pack- years:				<input type="checkbox"/>
1. bis 5	2. 5 – 10	3. mehr als 10		

8. Schmerzmedikamente:

1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
-------	---------	--------------------------

wenn ja:

1. bei Bedarf	2. regelmäßig	<input type="checkbox"/>
---------------	---------------	--------------------------

9. Klinik:

Größe:	Gewicht:
--------	----------

BMI:	<input type="checkbox"/>
------	--------------------------

1. kleiner 20 kg/m ²	2. 20 – 25 kg/m ²	3. größer 25 kg/m ²
---------------------------------	------------------------------	--------------------------------

Pathologische Organbefunde im Status:

Tastbarer Tumor:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
------------------	-------	---------	--------------------------

Druckschmerz:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
---------------	-------	---------	--------------------------

Klopfeschmerz über der Wirbelsäule:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
-------------------------------------	-------	---------	--------------------------

10. Labor (± 4 Tage):

Tumormarker CA 19-9:	<input type="checkbox"/>
----------------------	--------------------------

1. Normbereich	2. kleiner 300 U/ml	3. größer 300 U/ml
----------------	---------------------	--------------------

Anämie:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
---------	-------	---------	--------------------------

wenn ja Transfusionen:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
------------------------	-------	---------	--------------------------

Leukozytose:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
--------------	-------	---------	--------------------------

Thrombozytose:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
----------------	-------	---------	--------------------------

Thrombozytopenie:	1. Ja	2. Nein	<input type="checkbox"/>
-------------------	-------	---------	--------------------------

Serologie:

CRP:	1. Normbereich	2. erhöht	<input type="checkbox"/>
------	----------------	-----------	--------------------------

Bilirubin:	1. Normbereich	2. erhöht	<input type="checkbox"/>
------------	----------------	-----------	--------------------------

ALAT:	1. Normbereich	2. erhöht	<input type="checkbox"/>
-------	----------------	-----------	--------------------------

ASAT:	1. Normbereich	2. erhöht	<input type="checkbox"/>
-------	----------------	-----------	--------------------------

LDH	1. Normbereich	2. erhöht	<input type="checkbox"/>
-----	----------------	-----------	--------------------------

AP:	1. Normbereich	2. erhöht	<input type="checkbox"/>
-----	----------------	-----------	--------------------------

Lipase:	1. Normbereich	2. erhöht	<input type="checkbox"/>
---------	----------------	-----------	--------------------------

Amylase:	1. Normbereich	2. erhöht	<input type="checkbox"/>
----------	----------------	-----------	--------------------------

Blutzucker:	1. Normbereich	2. erhöht	<input type="checkbox"/>
-------------	----------------	-----------	--------------------------

11. Untersuchungsbefunde und Tumorstadium:

Sonographie:

1. Ja 2. Nein ☐

wenn ja:

TNM: 1. Ja 2. Nein ☐

Endosonographie:

1. Ja 2. Nein ☐

wenn ja:

TNM: 1. Ja 2. Nein ☐

CT-Abdomen:

1. Ja 2. Nein ☐

wenn ja:

TNM: 1. Ja 2. Nein ☐

MRT, MR-Angiographie:

1. Ja 2. Nein ☐

wenn ja:

TNM: 1. Ja 2. Nein ☐

ERCP/ PTCD:

1. Ja 2. Nein ☐

wenn ja:

positive Zytologie: 1. Ja 2. Nein ☐

Rö-Thorax:

1. Ja 2. Nein ☐

wenn ja:

Metastasen bzw. V.a.: 1. Ja 2. Nein ☐

CT-Thorax:

1. Ja 2. Nein ☐

wenn ja:

Metastasen bzw. V.a.: 1. Ja 2. Nein ☐

Histologie:

1. Ja 2. Nein ☐wenn ja: 1. positiv 2. negativ ☐

Zytologie:

1. Ja 2. Nein ☐wenn ja: 1. positiv 2. negativ ☐

Venenthrombose:

1. Ja 2. Nein ☐

wenn ja:

 Peripher: 1. Ja 2. Nein ☐

 V. lienalis: 1. Ja 2. Nein ☐

 Pfortader: 1. Ja 2. Nein ☐

12. TNM

nach Abschluss der Diagnostik:

T ☐

N ☐

M ☐

histologisch, OP-Präparat:

T ☐

N ☐

M ☐

13. Therapie

Operation:

1. Ja 2. Nein ☐

Chemotherapie:

1. Ja 2. Nein ☐

Radiatio:

1. Ja 2. Nein ☐

Radiochemotherapie:

1. Ja 2. Nein ☐

Stent:

1. Ja 2. Nein ☐

14. Überlebenszeit

1. 1- 3 Monate ☐

2. 4- 6 Monate

3. 7- 12 Monate

4. 13- 24 Monate

5. 25- 60 Monate

Anhand dieses Datenerfassungsbogens wurden von Oktober 2003 bis Oktober 2005 alle Patienten mit der Erstdiagnose Pankreaskarzinom an der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock befragt und untersucht. Im weiteren Verlauf wurden die Erfassungsbögen anhand der archivierten Krankenakten ergänzt. Die fehlenden Daten und die Überlebenszeit der Patienten wurden bei den weiter betreuenden Ärzten erfragt.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die nur kurzfristig stationär aufgenommen wurden. Hier wurden zwar Interventionen durchgeführt, aber die gesamte Diagnostik erfolgte in einem auswärtigen Krankenhaus oder ambulant.

Mit Microsoft Excel wurde eine Datenbank entwickelt, mit der die Erfassungsbögen ausgewertet wurden.

Es wurden insgesamt 61 Patienten in dieser Studie erfasst. Bei drei Patienten stellte sich in der histologischen Aufarbeitung des Operationspräparates eine chronische Pankreatitis heraus, bei einem anderen Patienten ein neuroendokriner Pankreastumor. Diese Patienten wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

4 Ergebnisse

Im Beobachtungszeitraum vom 01.10.2003 bis 01.10.2005 wurden in der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock 57 Patienten mit der bestätigten Diagnose Pankreaskarzinom erfasst.

4.1 Geschlecht

Die Abbildung 9 zeigt die prozentuale Geschlechterverteilung. Es waren 26 (45,6%) Patienten männlichen und 31 (54,4%) Patienten weiblichen Geschlechtes.

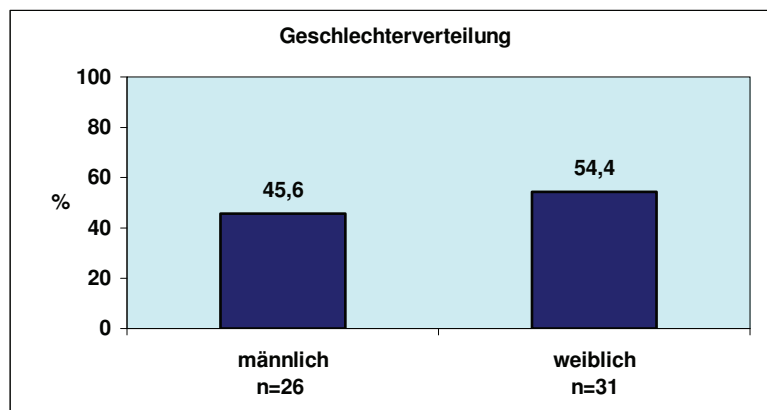


Abb. 9: Prozentuale Verteilung der männlichen und weiblichen Patienten, die an einem Pankreaskarzinom erkrankten; n=57

4.2 Alter

Der Altersmittelwert lag insgesamt bei 68 Jahren. Bei Männern liegt der Mittelwert bei 67,8 Jahren. Der jüngste Patient war 42 Jahre alt und der älteste Patient 81 Jahre alt. Bei Frauen lag der Mittelwert bei 68,8 Jahren. Die jüngste Patientin war 46 Jahre alt, die älteste Patientin 88 Jahre alt. Das Durchschnittsalter aller Patienten lag mit 36,8% zwischen 71 und 80 Jahren (Abb. 10).

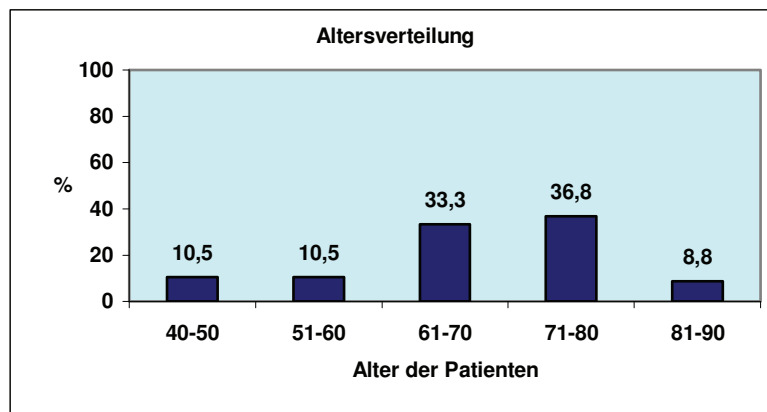


Abb. 10: Prozentuale Altersverteilung der Patienten, die an einem Pankreaskarzinom erkrankten; n=57

4.3 Anamnese

4.3.1 Einweisungsdiagnose

Als eine der ersten anamnestischen Fragen interessierte, welche Beschwerden die einzelnen Patienten dazu bewegten, ihren Allgemeinmediziner oder Internisten aufzusuchen. 28 Befragte (49,1%) gaben als entscheidendes Symptom Schmerzen an, 13 Patienten (22,8%) führte ein Ikterus in die niedergelassene Praxis. Ein Patient (1,8%) suchte aufgrund von Gewichtsverlust den Arzt auf, 15 Patienten (26,3%) gaben andere Ursachen an. Diese schließen Übelkeit, Erbrechen und regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen ein, wurden jedoch nicht näher differenziert (Abb. 10).

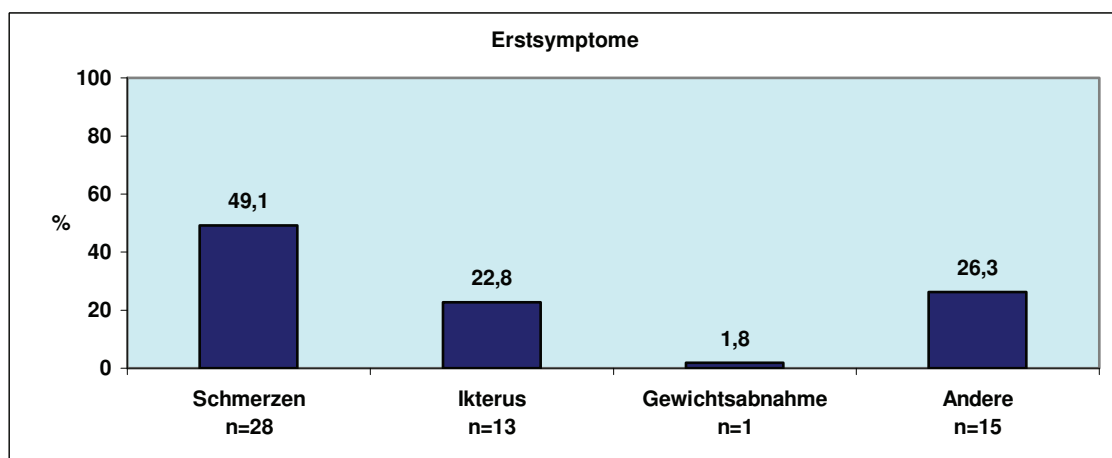


Abb. 11: Prozentuale Verteilung der Beweggründe der Patienten, den Hausarzt aufzusuchen; n=57

Weiterhin wurden die Einweisungsdiagnosen bzw. die Verdachtsdiagnosen gesammelt, mit denen die Patienten stationär aufgenommen wurden. 8 Patienten (14%) wurden mit der Diagnose Pankreaskarzinom stationär eingewiesen, 16 (28,1%) mit einem Verdacht auf einen Pankreastumor. In 31 Fällen (54,4%) gaben die Hausärzte andere Gründe für die stationäre Einweisung an. Dies beinhaltet unter anderem die einen Ikterus und ein akutes Abdomen. Zwei Patienten (3,5%) wurden vom niedergelassenen Arzt mit dem Verdacht auf eine Pankreatitis stationär eingewiesen (Abb. 12).

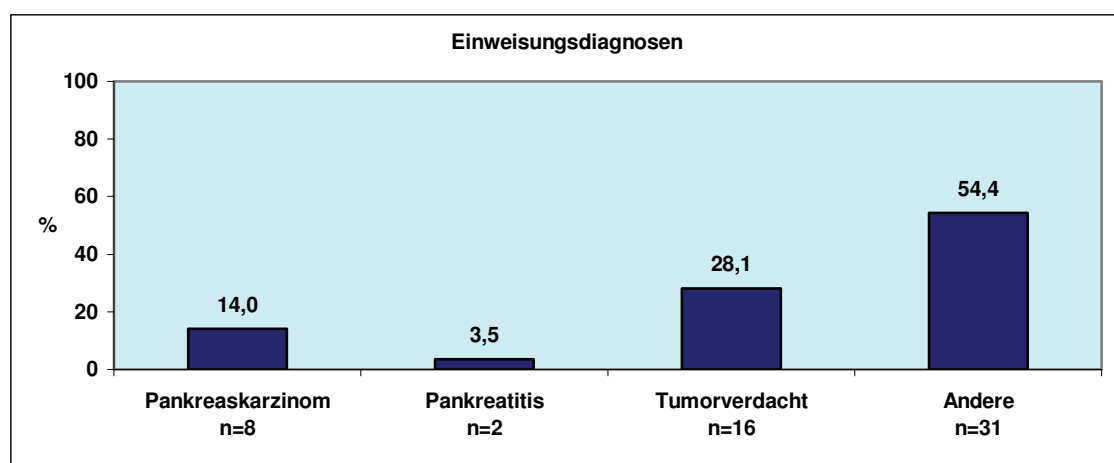


Abb. 12: Prozentuale Verteilung der stationären Einweisungsursachen durch den Hausarzt; n=57

4.3.2 Eigenanamnese

Im Rahmen der Anamneseerhebung wurde besonders auf Erkrankungen eingegangen, die mit der Entstehung eines Pankreaskarzinoms assoziiert sind. Dazu zählen vor allem ein Diabetes mellitus Typ 2 und eine Pankreatitis.

Bei der Anamneseerhebung litten 23 (40,4%) der Patienten an einem Diabetes mellitus Typ 2 (Abb. 13). Abbildung 14 zeigt die Insulinabhängigkeit der Patienten. Es litten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 13 Patienten (56,5%) an einem insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2, während bei 10 Patienten (43,5%) eine Ernährungsumstellung und eine Therapie mit oralen Antidiabetika zur Blutzuckernormalisierung ausreichend waren.

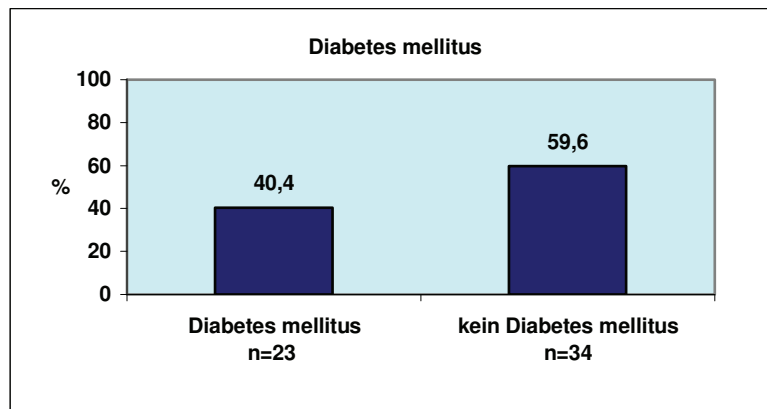


Abb. 13: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Diabetes mellitus; n=57

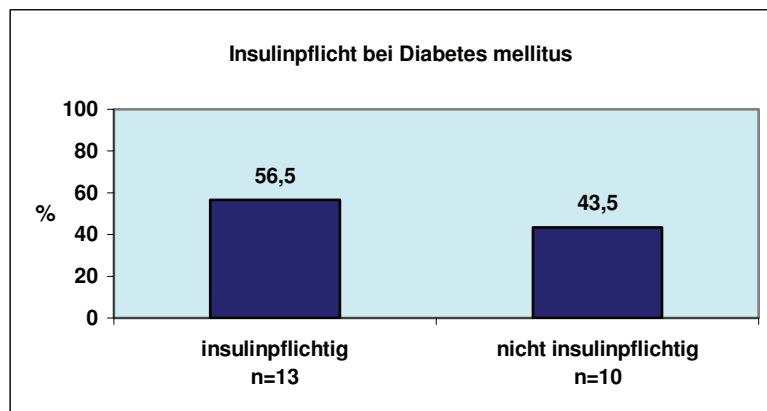


Abb. 14: Insulinpflicht der Diabetiker; n=23

6 Patienten (10,5%) gaben eigenanamnestisch eine Pankreatitis an, 51 Befragte (89,5%) waren bisher noch nicht an einer Pankreatitis erkrankt (Abb. 15).

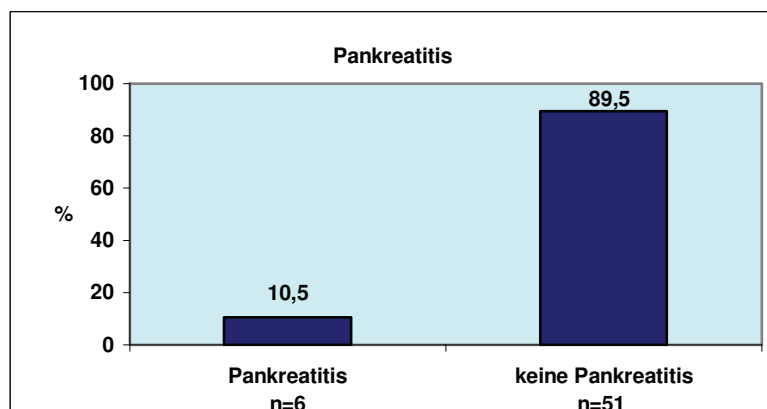


Abb. 15: Prozentuale Verteilung einer Pankreatitis; n=57

4.4 Familienanamnese

Es wurde gezielt nach einer Pankreaskarzinomkrankung in der Familie gefragt. Alle anderen bösartigen Erkrankungen wurden unter der Rubrik „andere Tumorerkrankungen“ zusammengefasst. Die Angaben beziehen sich insgesamt nur auf Verwandte 1. Grades. Wie in der Abbildung 16 dargestellt, war bei einem Befragten (1,8%) ein Familienmitglied an einem Pankreaskarzinom erkrankt. 16 Patienten (28,1%) gaben an, dass nahe Angehörige an einem anderen bösartigen Tumor erkrankt waren. Keine Pankreaskarzinomkrankung und auch keinerlei sonstige bösartige Tumorerkrankungen in der Familienanamnese konnten bei 40 Patienten (70,2%) ermittelt werden (Abb. 16).

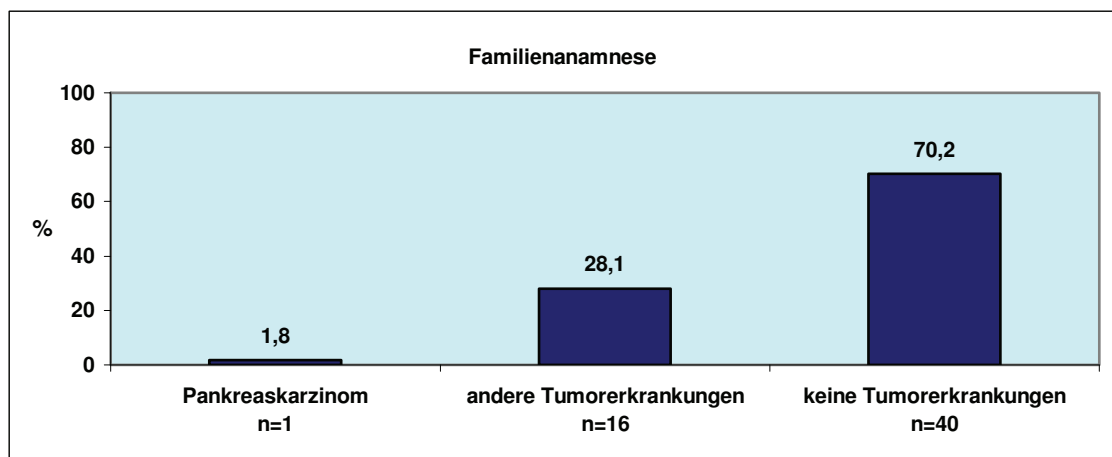


Abb. 16: Prozentuale Verteilung der bösartigen Erkrankungen in der Verwandtschaft 1. Grades; n=57

4.5 Symptomatik

Die Frühsymptomatik des Pankreaskarzinoms ist sehr unspezifisch und nur schwer eruierbar. Um die Ergebnisse übersichtlicher zu gestalten, wird die Symptomatik unterteilt in Schmerzsymptomatik, gastrointestinale Symptomatik und Tumorsymptomatik. Bei der Symptomerfragung waren Mehrfachantworten möglich.

4.5.1 Schmerzsymptomatik

Da das Symptom Schmerz in der Anamnese führend ist, wird es im Folgenden genauer differenziert. Zunächst interessierte, wie viele Patienten bei der Erstdiagnose

des Pankreaskarzinoms an Schmerzen litten. Im Anschluss wurde differenziert, wie lange diese bereits andauerten.

47 Patienten (83,6%) hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Schmerzen (Abb. 17). Davon hatten 22 Patienten (46,8%) die Beschwerden schon länger als drei Monate, bei 15 Patienten (31,9%) traten die Schmerzen in den letzten 3 Monaten auf und 10 Befragte (21,3%) hatten erst seit einem Monat Schmerzen (Abb. 18).

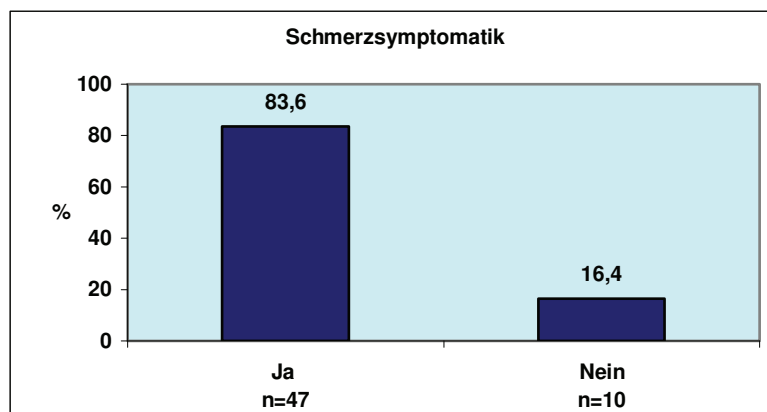


Abb. 17: Prozentuale Verteilung der Schmerzsymptomatik; n=57

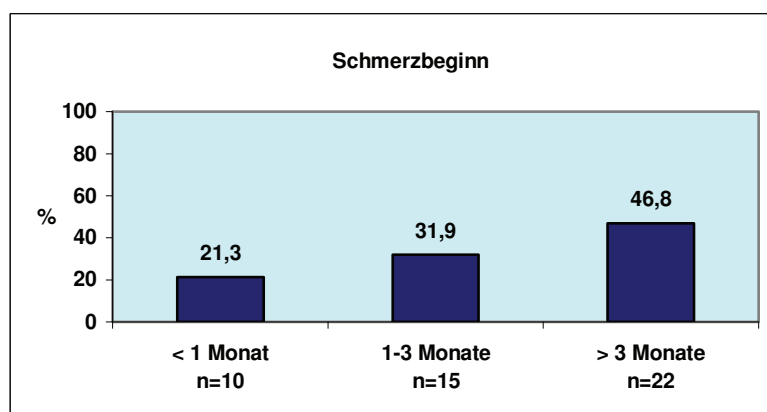


Abb. 18: Prozentuale Verteilung des Schmerzbeginns; n=47

Um die Schmerzsymptomatik noch genauer beurteilen zu können, wurden die Patienten nach der Schmerzlokalisierung und dem Schmerzcharakter befragt. 42 Patienten (89,4%) schilderten Bauchschmerzen, 5 (10,6%) gaben Rückenschmerzen an (Abb. 19). Die Schmerzart beschrieben 22 Patienten (46,8%) als dumpfe

Schmerzen, 9 (19,1%) hatten krampf- bis kolikartige Schmerzen und 16 Patienten (34%) gaben gürtelförmige Schmerzen an (Abb. 20).

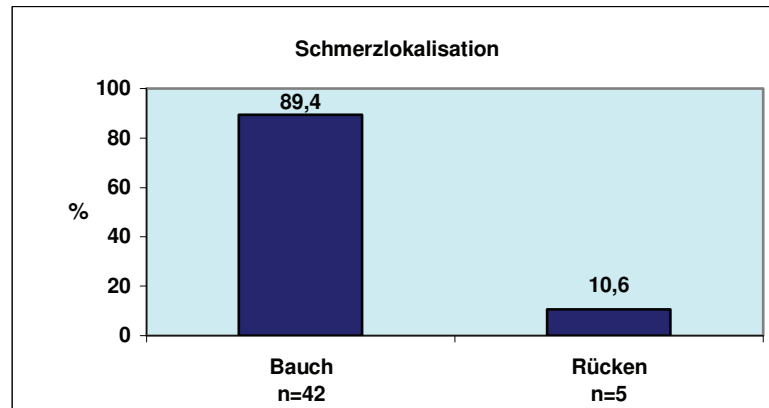


Abb. 19: Prozentuale Verteilung der Schmerzlokalisierung; n=47

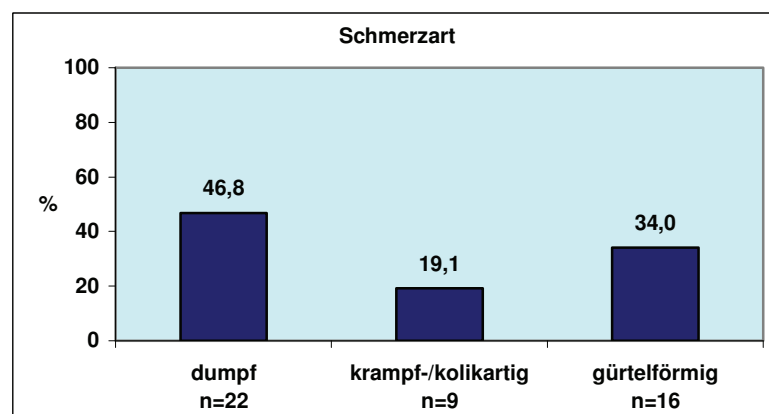


Abb. 20: Prozentuale Verteilung der Schmerzart; n=47

Weiterhin wurden alle Patienten nach der Einnahme von Schmerzmedikamenten gefragt. Es nahmen insgesamt 24 Patienten (42,1%) in der Anamnese auch Analgetika ein (Abb. 21). Davon benötigten 13 Patienten (54,2%) die Medikamente regelmäßig, 11 Befragten (45,8%) genügte eine Bedarfsmedikation (Abb. 22).

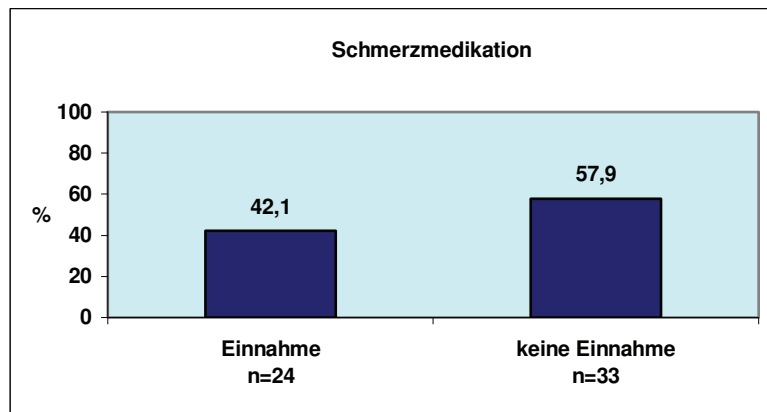


Abb. 21: Prozentuale Verteilung des Analgetikaeinnahme; n=57

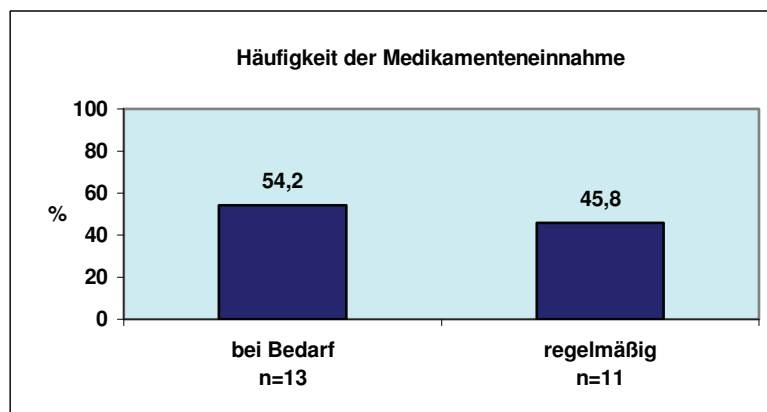


Abb. 22: Prozentuale Verteilung der Häufigkeit der Analgetikaeinnahme; n= 24

4.5.2 Gastrointestinale Symptomatik

Bei der Erfassung der gastrointestinalen Symptomatik waren Mehrfachantworten möglich. Am häufigsten wurde bei der Befragung Inappetenz genannt, welche 35 Patienten (61,4%) angaben. Übelkeit wurde von 24 Patienten (42,1%) beklagt. In 14 Fällen (24,6%) trat Erbrechen auf. 17 Patienten (29,8%) litten bei stationärer Aufnahme an Diarrhoe, 13 Patienten (22,8%) an Obstipation (Abb. 23).

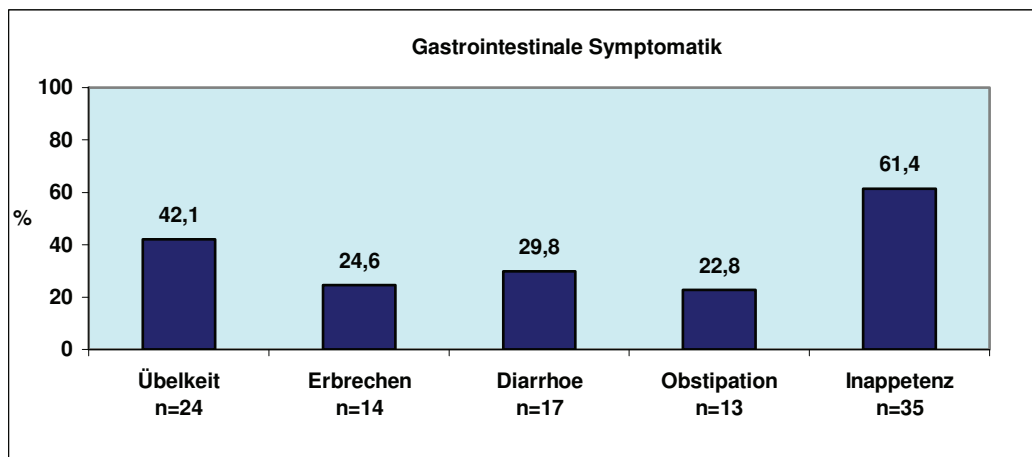


Abb. 23: Prozentuale Verteilung der gastrointestinalen Symptomatik, n= 57

4.5.3 Tumorsymptomatik

Bei der Frage nach der Tumorsymptomatik waren ebenfalls Mehrfachantworten möglich. Die Patienten wurden nach subjektiven Einschränkungen und Veränderungen gefragt. Am häufigsten wurden Leistungsabfall und Gewichtsverlust benannt, wobei Leistungsabfall von 39 Patienten (68,4%) und Gewichtsverlust von 38 Patienten (66,6%) angegeben wurde. Es wurde nur eine Gewichtsabnahme von mehr als 3kg in den vergangenen 3 Monaten berücksichtigt. Bei Leistungsabfall und Müdigkeit wurde ein zeitlicher Rahmen von 3 bis 6 Monaten gesetzt. Müdigkeit wurde von 25 Patienten (43,8%) angegeben. Außerdem litten 14 Patienten (24,5%) an Nachtschweiß. Einen Ikterus hatten 28 Patienten (49,1%), bei 13 von ihnen (22,8%) trat zusätzlich Pruritus auf (Abb. 24).

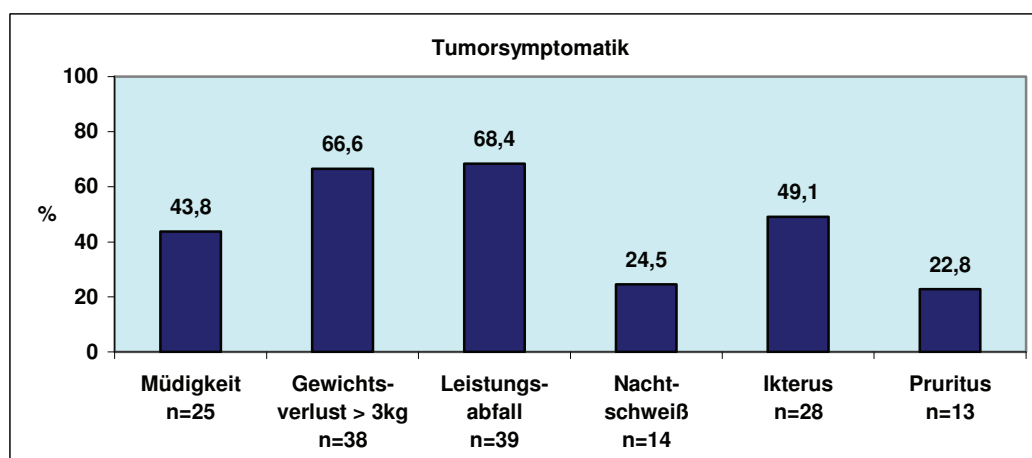


Abb. 24: Prozentuale Verteilung der Tumorsymptomatik; n=57

4.6 Alkohol- und Nikotinabusus

4.6.1 Alkoholabusus

25 Patienten (43,9%) antworteten bei der Frage nach Alkohol, dass sie keinen Alkohol konsumieren. 22 Patienten (38,6%) gaben gelegentlichen Alkoholkonsum an und 10 Patienten (17,5%) tranken zum Zeitpunkt der Erstdiagnose regelmäßig Alkohol (Abb. 25). Von den insgesamt 10 Angaben über die Zeit des regelmäßigen Alkoholkonsums tranken acht Patienten (80%), länger als fünf Jahre regelmäßig Alkohol. Zwei Patienten (20%) konsumierten bei Diagnosestellung während den vergangenen 1-5 Jahren regelmäßig Alkohol (Abb. 26).

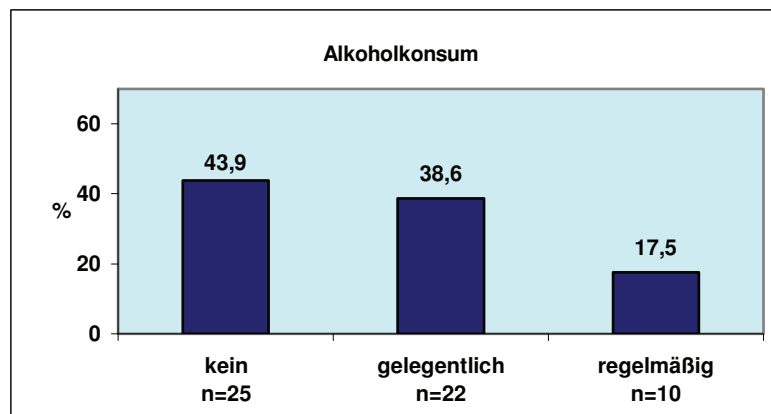


Abb. 25: Prozentuale Verteilung anamnestisch erhobenen Alkoholkonsums; n=57

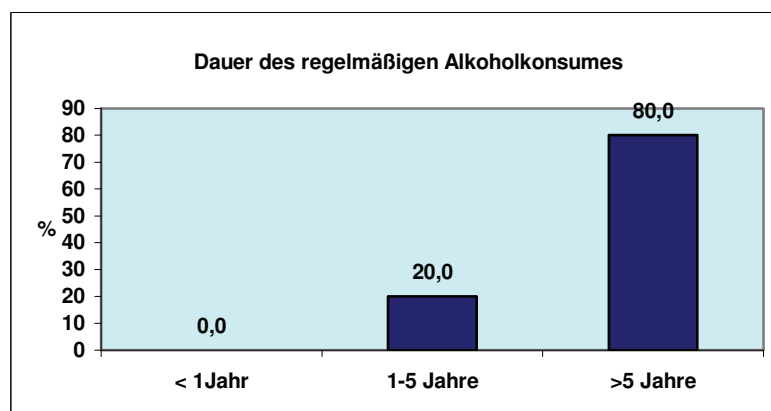


Abb. 26: Prozentuale Verteilung der Dauer des Alkoholkonsums bei Patienten mit Pankreastumoren; n=10

4.6.2 Nikotinabusus

Im Rahmen der anamnestischen Befragung waren 22 Patienten (38,6%) Raucher, 35 Patienten (61,4%) hingegen Nichtraucher (Abb. 27). Um den Nikotinkonsum noch genauer einschätzen zu können, wurden zusätzlich Angaben in pack years getroffen. Es liegen zur Auswertung 22 Patientenangaben vor. Dabei sind die pack years Angaben nicht mit den regelmäßigen Nikotinkonsumenten gleichzusetzen.

Sechs Patienten (27,3%) gaben anamnestisch bis fünf pack years an, vier Patienten (18,2%) einen anamnestischen Nikotinkonsum von 5-10 pack years.

12 Raucher (54,5%) wurden bei mehr als 10 pack years als Langzeitkonsumenten bezeichnet.

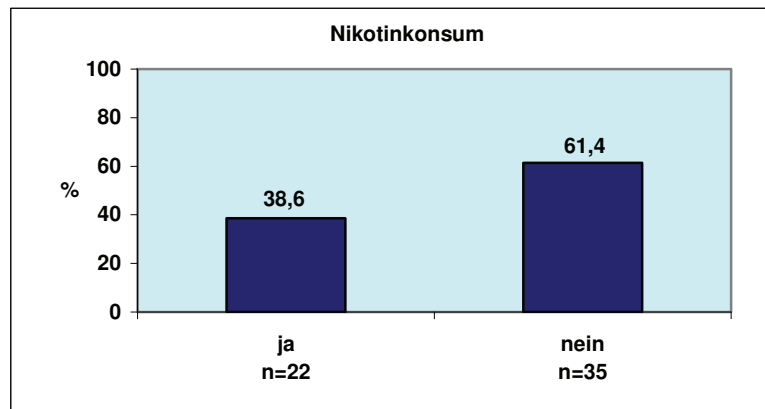


Abb. 27: Prozentuale Verteilung des anamnestisch erhobenen Nikotinkonsums; n=57

4.7 Klinik

4.7.1 Gewichtsverhalten

Im Rahmen der stationären Aufnahme wurde das Gewicht der Patienten gemessen. Vier Patienten (7,1%) hatten einen BMI $<20 \text{ kg/m}^2$. Bei 26 Patienten (46,4%) wurde ein BMI zwischen $20\text{-}25 \text{ kg/m}^2$ errechnet. Ebenso viele Patienten hatten einen BMI $>25 \text{ kg/m}^2$. Bei einem Patienten wurde kein Gewicht ermittelt (Abb. 28).

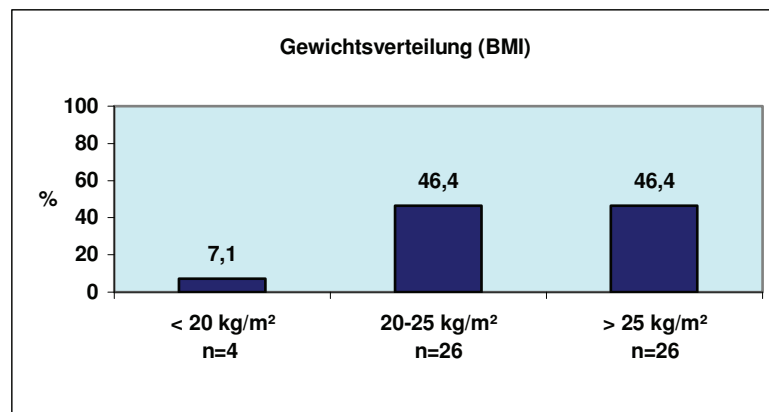


Abb. 28: Prozentuale Verteilung des Gewichtsverhaltens der Patienten, gemessen anhand des Body Mass Index in kg/m²; n=56

4.7.2 Klinische Untersuchung

Bei 9 Patienten (15,8%) konnte ein Tumor im Oberbauch getastet werden. 24 Patienten (42,1%) verspürten einen Druckschmerz im Oberbauch. 6 Patienten (10,5%) hatten bei Diagnosestellung eine klopf-schmerz-hafte Wirbelsäule im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule. Bei 20 der untersuchten Patienten (32,8%) fand sich ein unauffälliger Befund. Im Rahmen der Auswertung wurden Mehrfachantworten berücksichtigt (Abb. 29).

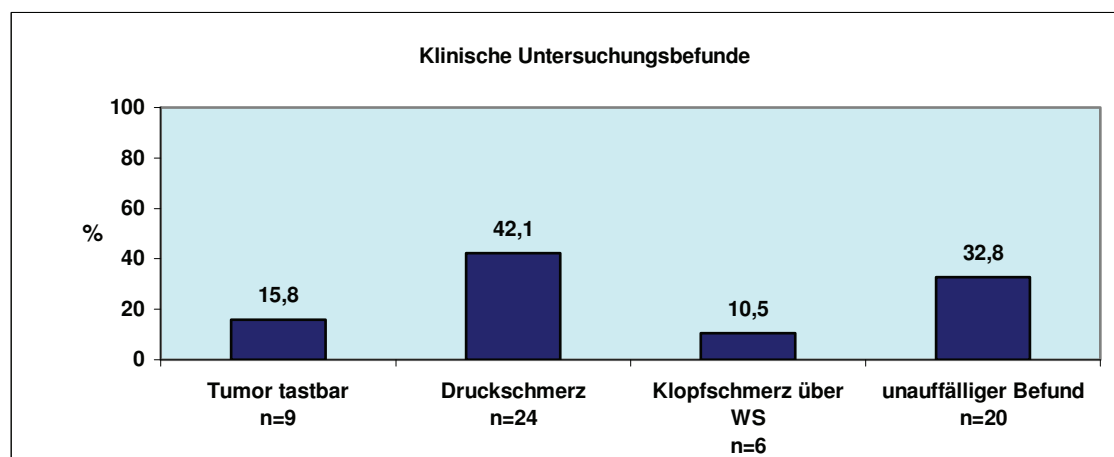


Abb. 29: Prozentuale Verteilung der Untersuchungsbefunde der Patienten; n=57

4.8 Laborparameter

4.8.1 Tumormarker

Im Rahmen der Labordiagnostik wurde bei 37 von 57 Patienten (64,9%) der Tumormarker Ca 19-9 bestimmt. Der Referenzbereich beträgt an der Universität Rostock 0-37 U/ml. Bei 32 Patienten (86,5%) war der Tumormarker erhöht. Hierbei lag der Tumormarker bei 13 Patienten (35,1%) unter 300 U/ml, während bei 19 Patienten (51,4%) Werte über 300 U/ml festgestellt wurden (Abb. 30).

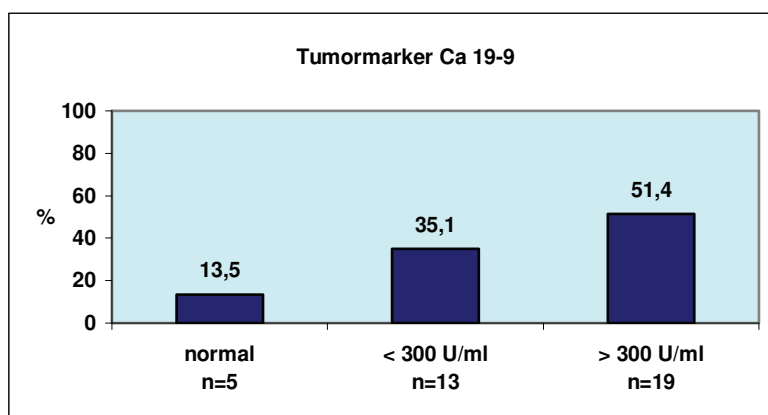


Abb. 30: Prozentuale Verteilung des Ca 19-9; n=37

4.8.2 Mögliche Prognosefaktoren

Bezüglich des Ca 19-9, des CRP, des Bilirubins und der Laktatdehydrogenase sind als mögliche Prognosefaktoren die erhöhten Laborparameter dargestellt. Zusätzlich wurde das Vorliegen einer Anämie in die Ergebnisse einbezogen.

Dabei trat bei dem untersuchten Patientengut eine Ca 19-9 Erhöhung mit 87% am häufigsten auf, eine CRP Erhöhung fand sich bei 79%. Bei 59% der Patienten wurde eine Bilirubinerhöhung festgestellt, ein Anstieg der LDH wurde bei 40% der Patienten dokumentiert. Anämisch waren bei Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms 58% (Abb. 31).

Die entsprechenden Referenzbereiche der Laborparameter an der Universität Rostock sind in der sich anschließenden Abbildung dargestellt.

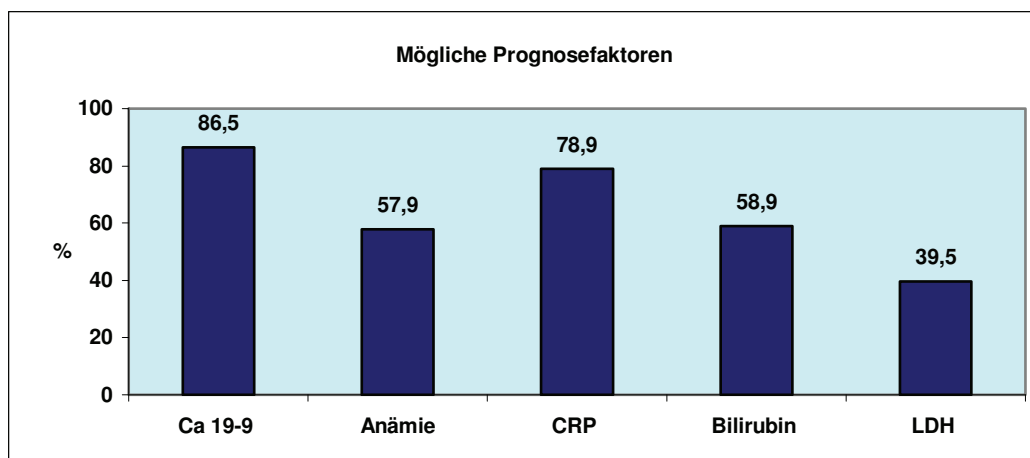


Abb. 31: Prozentualer Anteil pathologischer Laborparameter; Carbohydratantigen 19-9 (Ca 19-9); n=37, Hämoglobin; n=57, C-reaktives Protein (CRP); n=57, Bilirubin; n=56, Laktatdehydrogenase (LDH); n=43

Laborparameter	Referenzbereich/ Einheit
Carbohydratantigen 19-9 (Ca 19-9)	0 – 37 U/ml
C-reaktives Protein (CRP)	0 – <5 mg/l
Bilirubin	0 – 22 µmol/l
Laktatdehydrogenase (LDH)	135 – 215 U/l
Hämoglobin	7,4 – 9,9 mmol/l

4.9 Diagnostische Untersuchungen und Befunde

Im Rahmen dieser klinischen Studie soll neben der Symptomatik des Pankreaskarzinoms auch die Qualität der diagnostischen Untersuchungen überprüft werden. Aus diesem Grund wurden Angaben zur international anerkannten TNM-Klassifikation als Qualitätsparameter in den Untersuchungsberichten herangezogen. Dabei wurden sowohl die Daten von Untersuchungen in der Klinik für Radiologie der Universität Rostock als auch, zu einem geringen Anteil Daten von auswärtigen Krankenhäusern und ambulanten Praxen erfasst.

4.9.1 Durchgeführte Untersuchungen

Bei stationärer Aufnahme der Patienten zu weiteren diagnostischen Untersuchungen wurde bei allen 57 Patienten (100%) eine Sonographie des Abdomens durchgeführt. Zusätzlich erfolgte bei 48 Patienten (84,2%) eine Computertomographie. Eine Endosonographie war bei 33 Patienten (57,9%) notwendig, während eine Magnetresonanztomographie oder eine Magnetresonanz-Angiographie bei 20 Patienten (35,1%) als diagnostische Untersuchungsmethode durchgeführt wurde. Zum Ausschluss pulmonaler Metastasen wurde bei 44 Patienten (77,2%) ein Röntgen-Thorax veranlasst. Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) und perkutane transhepatische Cholangiographie (PTCD) wurden bei 33 Patienten (57,9%) durchgeführt (Abb. 32)

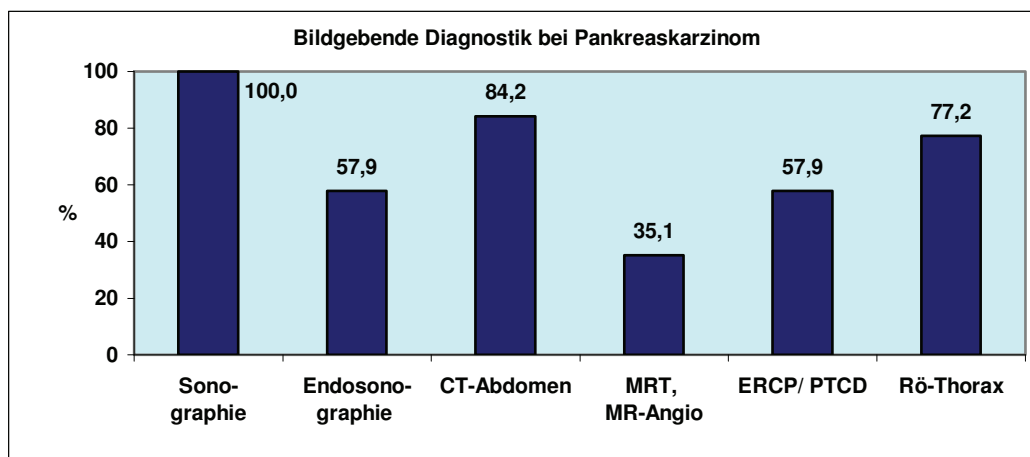


Abb. 32: Prozentuale Verteilung der Häufigkeit der bildgebenden Verfahren; n=57

4.9.2 TNM-Angaben bei den verschiedenen Untersuchungen

Wie bereits im Abschnitt 4.9.1 beschrieben, wurde bei allen 57 Patienten (100%) eine Sonographie des Abdomens durchgeführt. Den Untersuchungsberichten konnte entnommen werden, dass bei 12 Untersuchungen (21,4%) eine Angabe zum Tumorstadium, zum Lymphknotenbefall und zur Fernmetastasierung gemäß der TNM-Klassifikation getroffen wurde.

Bei der Endosonographie, die ausnahmslos in der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock durchgeführt wurde, gab es bei 25 von 33 Untersuchungen (75,8%) im Abschlussbericht eine Angabe gemäß der TNM-Klassifikation.

Im Rahmen der radiologischen Untersuchungen erfolgten bei der Computertomographie des Abdomens bei 6 Untersuchungsprotokollen (12,5%) Aussagen gemäß der TNM-Klassifikation. Keine Aussagen bezüglich dieser Tumorklassifikation wurden in der Magnetresonanztomographie und der Magnetresonanz-Angiographie gefunden (Abb. 33).

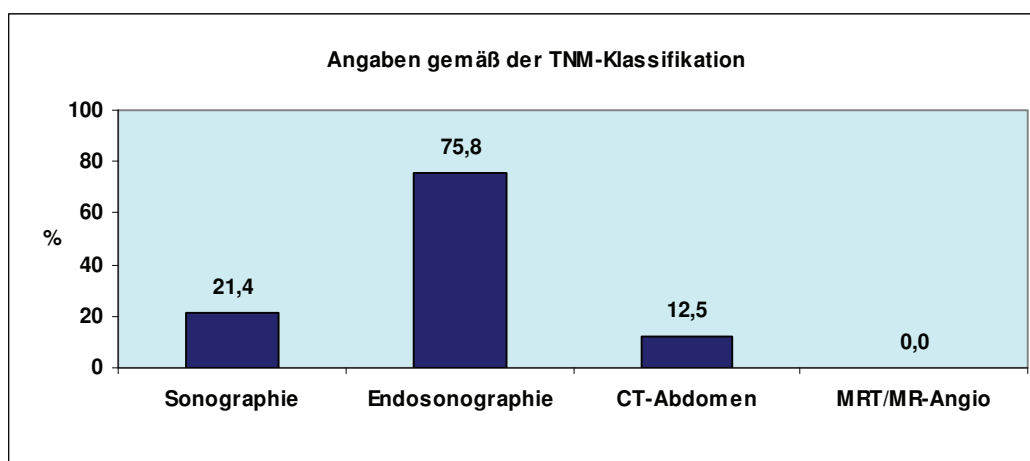


Abb. 33: Prozentualer Anteil von Befunden mit TNM-Klassifikation (Sonographie; n=57, Endosonographie; n=33, CT-Abdomen; n=48, MRT/MR-Angio; n=20)

4.9.3 Histologische und zytologische Untersuchung

Sowohl die histologische als auch die zytologische Aufarbeitung des Probenmaterials erfolgte im Institut für Pathologie der Universität Rostock.

Bei 23 Patienten (40,4%) wurde im Rahmen der Diagnostik Gewebeproben entnommen. Die Materialgewinnung erfolgte entweder endosonographisch mit Hilfe einer Feinnadelpunktion oder durch sonographisch gestützte Punktion verdächtiger Leberherde bei bereits metastasiertem Tumor. Bei 19 der durchgeführten Punktionen (82,6%) konnte die Diagnose histologisch bestätigt werden.

Zytologisches Material wurde bei 29 Patienten (50,9%) gewonnen. Die Materialgewinnung erfolgte im Rahmen der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie oder mittels endosonographischer Punktion. Bei 23 der gewonnenen zytologischen Proben (79,3%) konnte die Diagnose zytopathologisch bestätigt werden (Abb. 34).

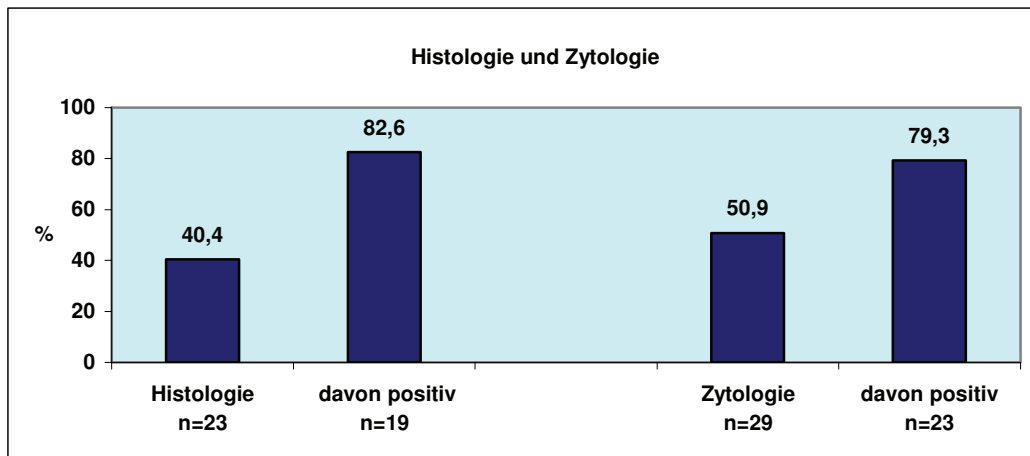


Abb. 34: Prozentuale Verteilung der diagnostisch durchgeführten Histologien und Zytologien sowie die prozentuale Verteilung des positiven pathologischen Befundes; n=57

4.9.4 Venenthrombosen

Die Anzahl der diagnostizierten Venenthrombosen wurden zur besseren Beurteilung in die verschiedenen Lokalisationen unterteilt. Bei 5 Patienten (8,8%) konnte mit Hilfe der Doppleruntersuchung eine Venenthrombose diagnostiziert werden. Davon befanden sich 5,3% in den peripheren Gefäßen und 3,5% in der V. lienalis. In der Pfortader hingegen wurden keine Venenthrombosen diagnostiziert (Abb. 35).

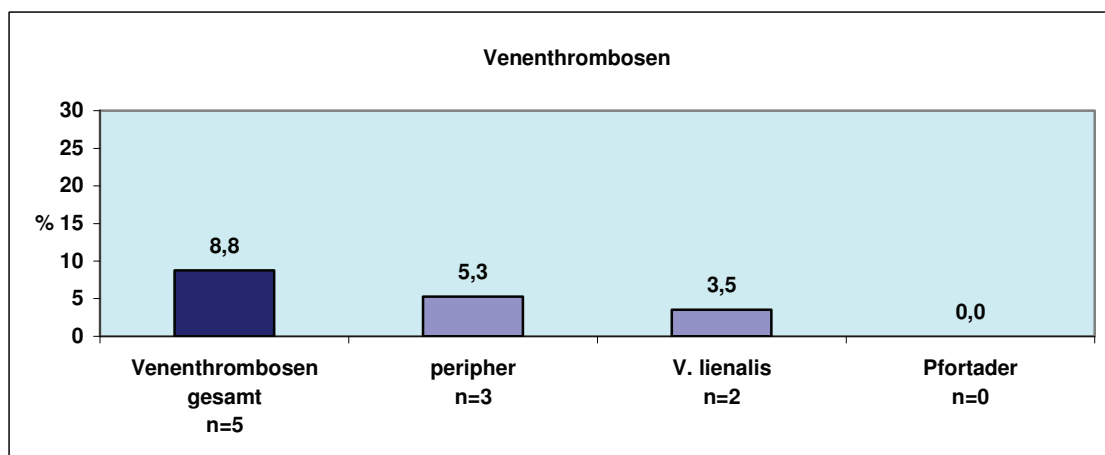


Abb. 35: Prozentuale Verteilung der Venenthrombosen und deren Differenzierung; n=57

4.10 Tumorstadien und weitere Therapieverfahren

4.10.1 Tumorstadien nach abgeschlossener Diagnostik

Bei 56 Patienten (98,2%) wurden im Rahmen dieser Studie nach Abschluss der diagnostischen Untersuchungen ein Tumorstadium, eine Angabe zur Lymphknotenmetastasierung sowie eine Angabe zur Fernmetastasierung benannt. Bei einem Patienten stellte sich der Pankreastumor erst intraoperativ dar, so dass dieser bei der Auswertung der präoperativen TNM-Angaben nicht berücksichtigt wurde.

Es wurde bei 40 Patienten (71%) eine TNM-Aussage getroffen, während bei 16 Erkrankten (29%) keine Angabe im Sinne der internationalen TNM-Klassifikation erfolgte. In den schriftlichen Befunden erfolgte jedoch eine genaue Beschreibung der Tumore. Anhand dieser wurde dann im Rahmen der Auswertung ein TNM-Stadium festgelegt.

Bei 3 Patienten (5,4%) wurde ein Pankreaskopftumor diagnostiziert, der den Kriterien eines T1-beziehungsweise T2-Tumors entsprach. Dagegen war die Tumorerkrankung bei 53 Patienten (94,6%) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits fortgeschritten. Dies entsprach den Kriterien eines T3-beziehungsweise T4-Tumors.

Bei der Auswertung des Lymphknotenbefalls hatten 11 Patienten (19,6%) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keinen Hinweis für einen Lymphknotenbefall oder es konnten keine regionalen Lymphknoten mit Hilfe der verfügbaren diagnostischen Untersuchungen erfasst werden. Dies entspricht in den internationalen Kriterien einem Lymphknotenstatus N0 bzw. Nx. Dagegen hatten 45 Patienten (80,4%) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits regionäre Lymphknotenmetastasen, die den Kriterien einer N1-Metastasierung zugeordnet werden konnten.

Die Auswertung der Fernmetastasierung ergab bei 38 Patienten (67,9%) einen unauffälligen Befund. Bei 18 Patienten (32,1%) wurden bei Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms Fernmetastasen festgestellt (Abb. 36).

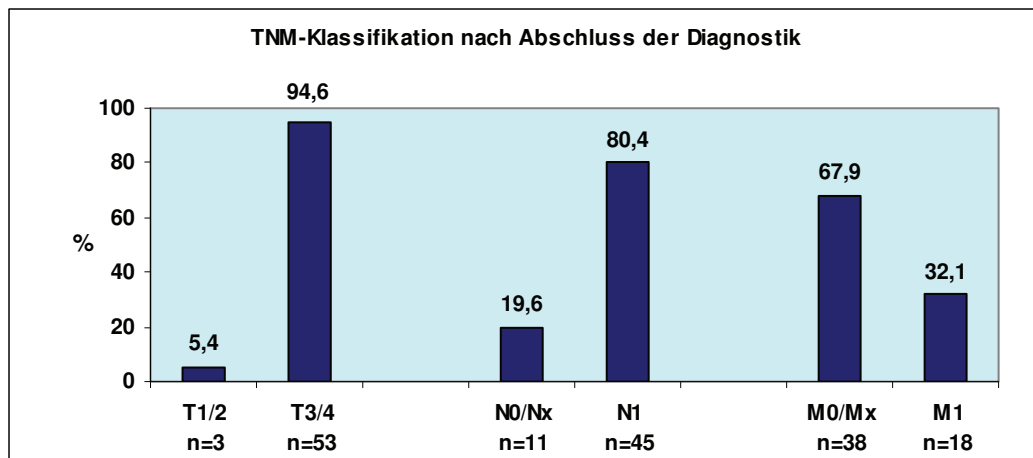


Abb. 36: Prozentuale Verteilung der TNM-Angaben nach Abschluss aller diagnostischen Untersuchungen; n=56

4.10.2 Tumorlokalisation

Im Anschluss an die diagnostischen Untersuchungen erfolgte die genaue Tumorlokalisation. Bei 43 Patienten (75,4%) handelte es sich um ein Pankreaskopfkarzinom, 6 Patienten (10,5%) hatten eine Tumorlokalisation, die sich am Übergang vom Pankreaskopf zum Pankreaskorpus befand. In zwei Fällen (3,5%) konnte eine Tumorlokalisation vom Korpus zum Pankreasschwanz diagnostiziert werden, 4 Patienten (7%) litten an einem Pankreasschwanzkarzinom. Bei einem Patienten (1,8%) trat ein Pankreaskorpuskarzinom auf (Abb. 37).

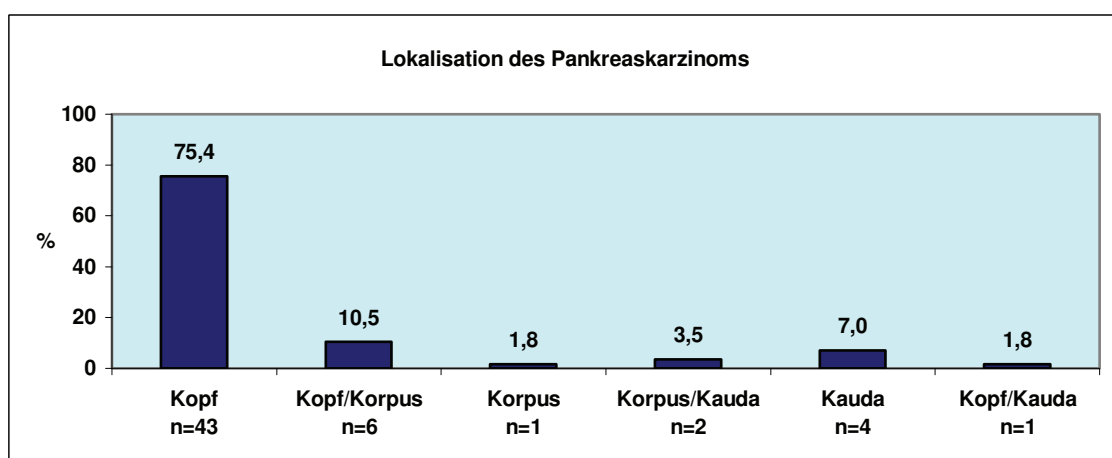


Abb. 37: Prozentuale Verteilung der Tumorlokalisation; n=57

4.10.3 Operative Therapiemöglichkeiten

Bei 21 Patienten (36,8%) wurde der Pankreastumor nach Abschluss sämtlicher diagnostischer Untersuchungen und Rücksprache mit der chirurgischen Abteilung als operabel eingestuft.

Es wurden 17 Patienten (29,8%) operiert, während 4 Patienten (7%) die Operation ablehnten. In 36 Fällen (63,2%) infiltrierte der Tumor bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose peripankreatische Strukturen oder es lagen Fernmetastasen vor (Abb.38).

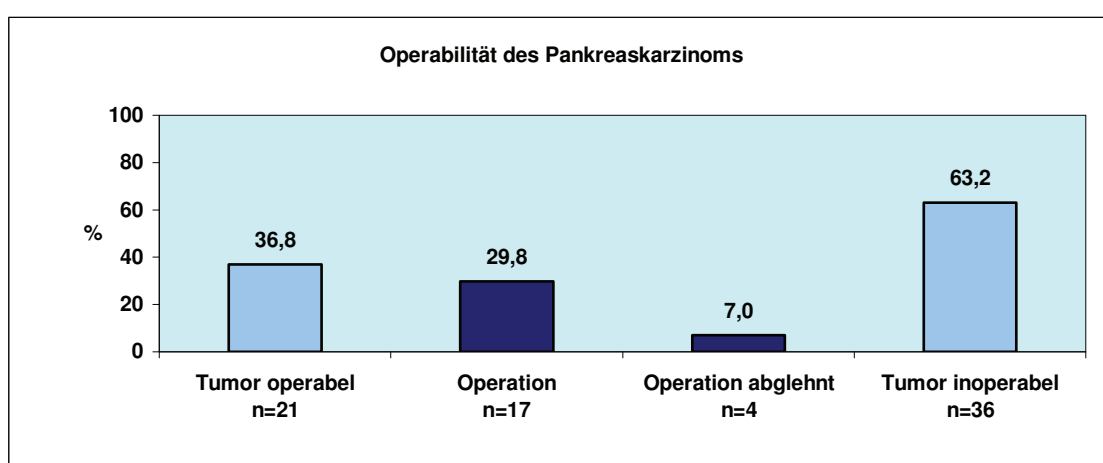


Abb. 38: Prozentuale Verteilung der Operabilität des Pankreaskarzinoms; n=57

Es wurden die verschiedenen Gründe der Inoperabilität der Pankreastumoren erfasst. Dabei wurden Mehrfachangaben berücksichtigt.

In 36 von 57 Fällen konnte das Pankreaskarzinom nicht mehr reseziert werden. Bei 16 Patienten (44,4%) lagen bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen vor. Eine weit fortgeschrittene Infiltration des Tumors in die umgebenen Gefäßstrukturen wurde bei 18 Patienten (50%) festgestellt. Bei fünf Patienten (13,9%) fand sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Peritonealkarzinose. Bei sieben Patienten (19,4%) waren die diagnostischen Untersuchungen nicht eindeutig genug. Hier wurde eine diagnostische Laparotomie durchgeführt. Die Patienten wurden anschließend in einer palliativen Operation versorgt (Abb. 39).

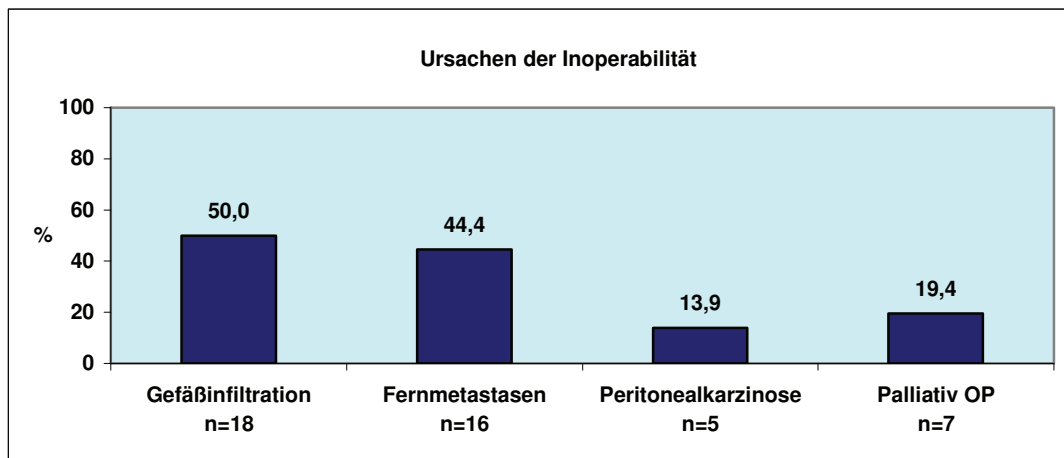


Abb. 39: Prozentuale Verteilung der Ursachen der Inoperabilität der Pankreastumoren; n=36

4.10.4 Diagnosesicherung bei inoperablen Tumoren

Von den 36 Patienten mit einem inoperablen Tumorleiden, wurde bei 26 Patienten (75%) eine Histologie oder Zytologie gewonnen. Bei einem Patienten erfolgte die Diagnosesicherung im Rahmen einer Autopsie. In neun Fällen (25%) fand keine Diagnosesicherung durch entnommene Gewebeproben statt.

Bei 15 Patienten erfolgte die Diagnosesicherung (41,7%) mit Hilfe der Histologie, in 17 Fällen (47,2%) durch zytologisches Material. Bei fünf Patienten (13,9%) wurde sowohl eine Histologie als auch eine Zytologie gewonnen (Abb. 40).

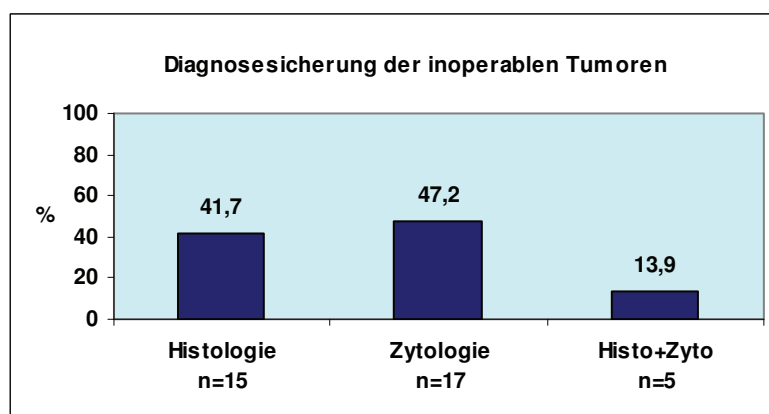


Abb. 40: Prozentuale Verteilung der Histologie und Zytologie bei inoperablen Tumoren; n=27

4.10.5 Histologische Aufarbeitung der OP-Präparate

Bei 17 Patienten (29,8%) wurde eine Operation in kurativer absicht durchgeführt. Die Tumorentfernungen fanden bis auf eine Ausnahme ausschließlich in der chirurgischen Universitätsklinik der Universität Rostock statt. Bei einem Patienten wurde der Tumor in einer anderen universitären Klinik entfernt.

Auch die Untersuchung des Operationspräparats erfolgte bis auf eine Ausnahme im Institut für Pathologie der Universität Rostock. In drei Fällen (17,7%) konnte der Pankreastumor histologisch als ein Tumor eingestuft werden, der den Kriterien eines T1- oder T2-Tumors entsprach. Bei 14 Patienten (82,4%) entsprach der Tumor histologisch den Kriterien eines T3- oder T4-Tumors.

Bei allen operierten Patienten wurde eine histologische Aussage bezüglich des Lymphknotenbefalls dokumentiert. Bei sechs Patienten (35,3%) konnte keine Lymphknotenmetastasierung im Operationspräparat festgestellt werden. Bei 11 Patienten (64,7%) wurden regionäre Lymphknotenmetastasen diagnostiziert, welche den Kriterien einer N1-Metastasierung entsprechen.

Bei keinem Patienten konnte zum Zeitpunkt der Operation Fernmetastasen festgestellt werden. Bei drei Patienten (17,7%) wurde in der Tumorformel das Metastasenstadium als Mx angegeben.

Alle resezierten Pankreaskarzinome konnten histologisch den Adenokarzinomen zugeordnet werden. Eine Angabe zur histologischen Differenzierung wurde bei 14 von 17 Patienten getroffen. Die drei fehlenden histologischen Differenzierungsgrade wurden unter dem Stadium Gx zusammengefasst. Es wurde bei zwei Patienten (14%) ein gut differenziertes Adenokarzinom diagnostiziert, welches den Kriterien eines G1-Stadiums entsprach. In allen anderen Fällen stellte sich im histologischen Grading ein mäßig oder schlecht differenzierter Tumor heraus, welcher den internationalen Kriterien einer G2- bzw. G3-Differenzierung entsprach (Abb. 41).

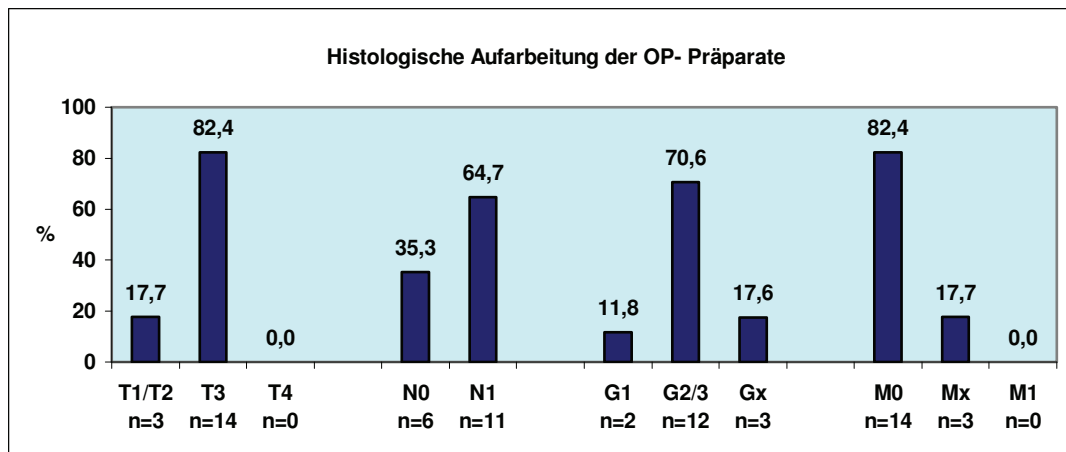


Abb. 41: Prozentuale Verteilung der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate; n=17

In 16 von 17 Fällen erfolgte eine schriftliche Dokumentation der Schnittränder. Bei 4 Patienten (23,5%) wurde der Tumor vollständig reseziert. Es konnte sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch kein Tumorgewebe mehr nachgewiesen werden. Dies entspricht den internationalen Kriterien einer R0-Resektion. Keine mikroskopisch tumorfreien Schnittränder wurden bei 11 Patienten (64,7%) nachgewiesen. Dies entspricht den Kriterien einer R1-Resektion. In einem Fall (5,8%) konnten bereits intraoperativ keine makroskopisch tumorfreien Schnittränder erreicht werden, das entspricht den Kriterien einer R2-Resektion zugeordnet wird (Abb. 42).

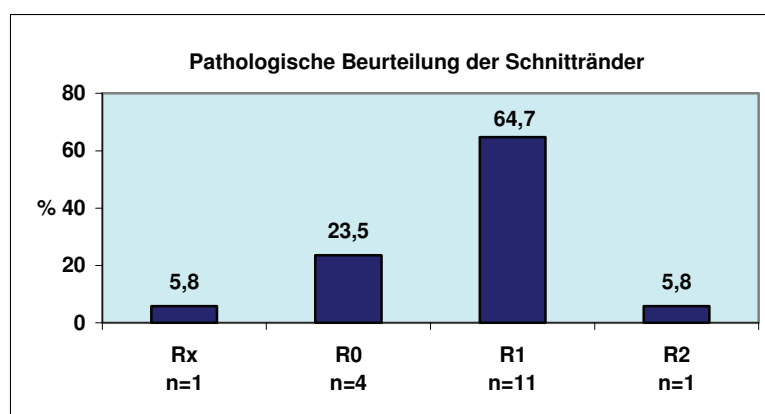


Abb. 42: Prozentuale Verteilung der pathologischen Beurteilung der Schnittränder im OP- Präparat; n=16

Zur besseren Übersicht sind diese Aussagen nochmals in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Anzahl
Pankreaskarzinom	57
Operation in kurativer Absicht	17
Rx	1
R0	4
R1	11
R2	1

Abb. 43: Gegenüberstellung der histologischen Schnittränder bei kurativer Operationsindikation

4.10.6 Gegenüberstellung prä- und postoperativer TNM-Angaben

Es konnten 16 präoperative Angaben zum Vergleich herangezogen werden, wobei zur besseren Übersicht die Tumorstadien und z.T. der Lymphknotenbefall und die Fernmetastasierung zusammengefasst wurden. Da sich bei einem Patienten erst intraoperativ ein Tumorleiden herausstellte, wurde dieser in der Gegenüberstellung nicht berücksichtigt. Die Diagramme der Abbildungen 44 zeigt die Gegenüberstellung von prä- und postoperativen TNM-Klassifikationen.

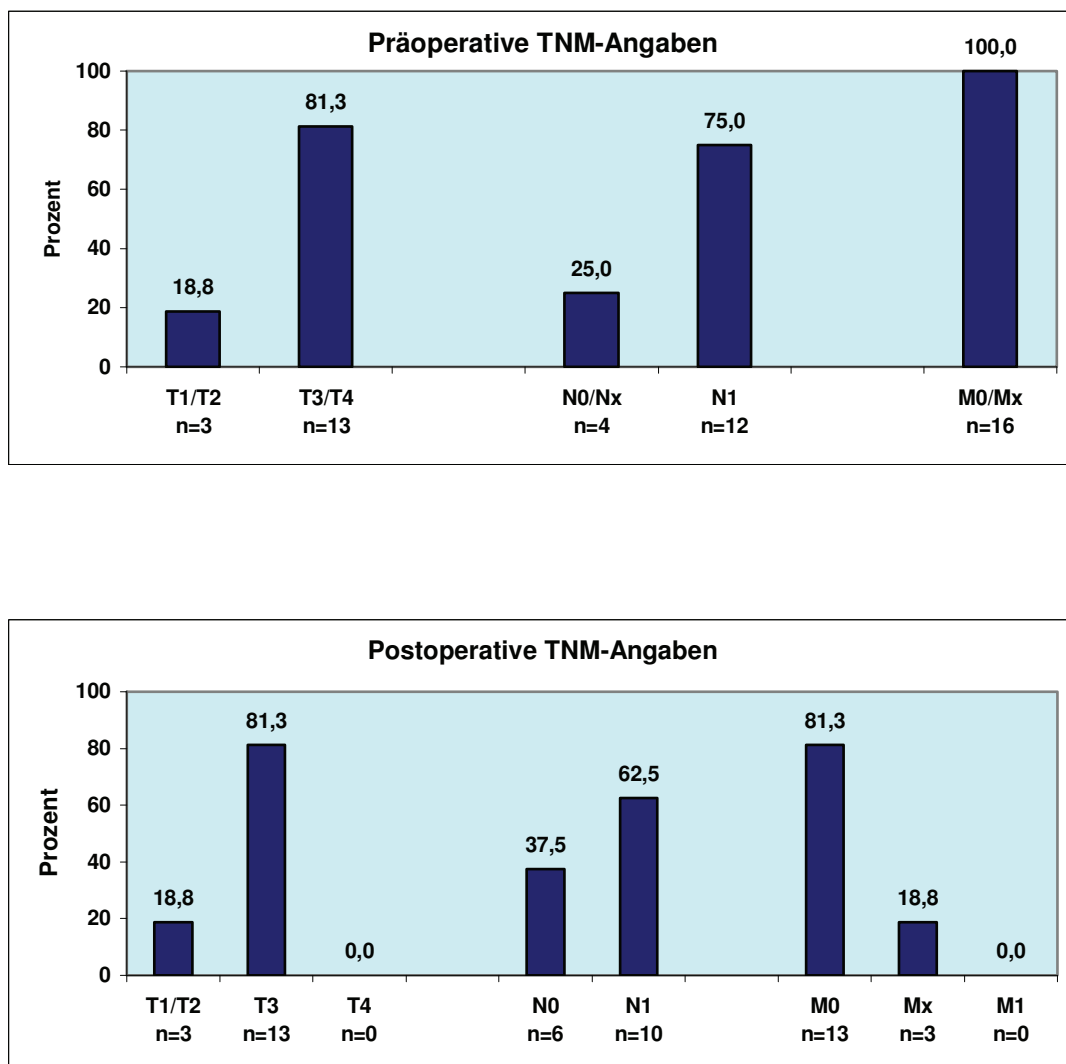


Abb. 44: Prozentualer Vergleich der prä- und postoperativen TNM-Angaben; n=16

4.10.7 Weitere Therapieverfahren

In der nachfolgenden Abbildung sind alle durchgeführten Therapieverfahren dargestellt. Auch hier waren Mehrfachnennungen möglich.

Bei 17 Patienten (29,8%) konnte der Tumor operativ entfernt werden. In sieben Fällen (12,3%) wurde ein palliatives OP-Verfahren durchgeführt. In den häufigsten Fällen handelte es sich dabei um eine biliodigestive Anastomose.

Bei 34 Patienten (59,6%) wurde eine Chemotherapie, bevorzugt mit Gemcitabine, durchgeführt. Es wurden auch die Patienten, die postoperativ mit einer adjuvanten Chemotherapie versorgt wurden, berücksichtigt.

Eine Bestrahlung des Tumorgebietes wurde bei 2 Patienten (3,5%) aufgrund von ossären Metastasen und Schmerzen durchgeführt, eine Radiochemotherapie hingegen bei 5 Patienten (8,7%).

32 Patienten (56,1%) wurden im Verlauf der Studie interventionell mit einem Stent versorgt (Abb. 45).

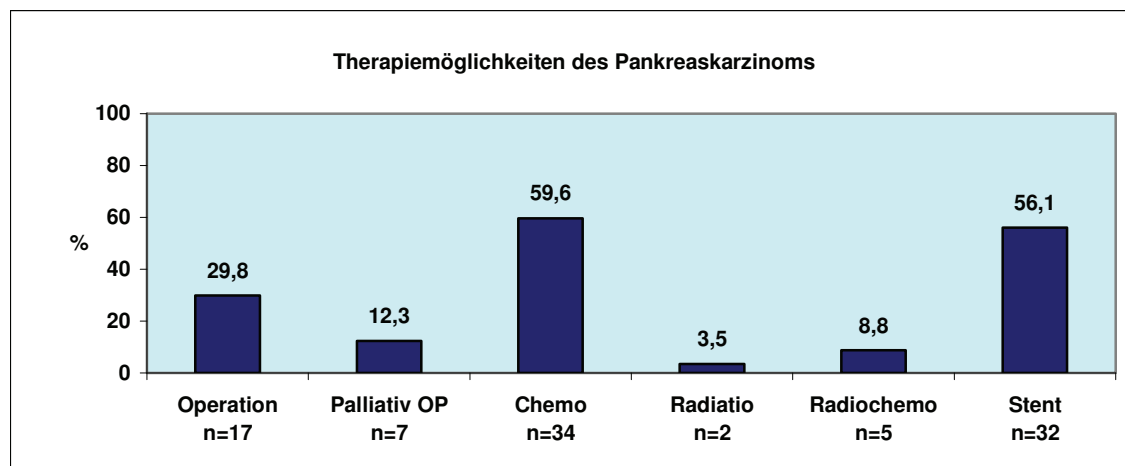


Abb. 45: Prozentuale Verteilung der durchgeführten Therapiemöglichkeiten; n=57

4.11 Überlebenszeit

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit von der Resektabilität des Tumors und des Stadium des Tumors. Die Datensammlung erfolgte über die zweimalige Befragung der niedergelassenen Kollegen sowie mit Hilfe des klinischen Krebsregisters Rostock. Letztmalig wurden die Daten im Juli 2006 aktualisiert. Anhand dessen wurde die Auswertung vorgenommen. In 56 Fällen konnten die Patienten nachverfolgt werden. Die vier Patienten, die eine Tumorresektion ablehnten, wurden der Gruppe der nicht resezierten Tumoren zugeordnet.

Von diesen insgesamt 40 Patienten, bei denen der Tumor nicht reseziert wurde, verstarben 25,6% innerhalb der ersten drei Monate, weitere 15,4% im Zeitraum von vier bis sechs Monaten nach Diagnosestellung. In den ersten sieben bis zwölf Monaten verstarben 23,1% der Patienten und weitere 17,9% nach 13-24 Monaten. 17,9% der Patienten befanden sich bei der letztmaligen Befragung noch in ärztlicher Betreuung.

Von den insgesamt 17 Patienten, bei denen der Tumor entfernt werden konnte, befanden sich 58,8% noch in ärztlicher Betreuung. 11,8% der Patienten verstarben innerhalb der ersten drei Monate, 5,9% in den 4 bis 6 Monaten nach Diagnosestellung. Jeweils 11,8% überlebten 7 bis 12 beziehungsweise 12 bis 24 Monate nach Diagnosestellung (Abb 46).

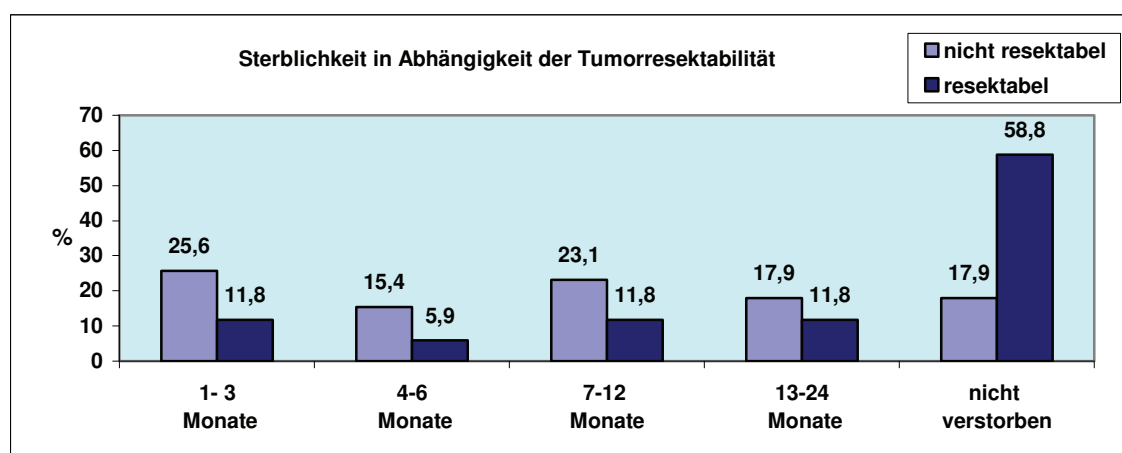


Abb. 46: Prozentuale Verteilung der Überlebenszeit in Abhängigkeit der Operabilität des Tumors; n=56

Die Abbildung 47 zeigt die Sterblichkeit der Patienten in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach Tumorresektion und Festlegung der Tumorformel durch den Pathologen. Bei insgesamt drei Patienten wurde ein Tumor des T1- bzw. T2-Stadiums reseziert. Davon befand sich die Mehrzahl mit 67% nach Abschluß der Auswertung noch in ärztlicher Betreuung. Insgesamt 14 Patienten waren an einem Pankreaskarzinom im T3-Stadium erkrankt. Hier befanden sich noch 57% der Patienten in ärztlicher Betreuung.

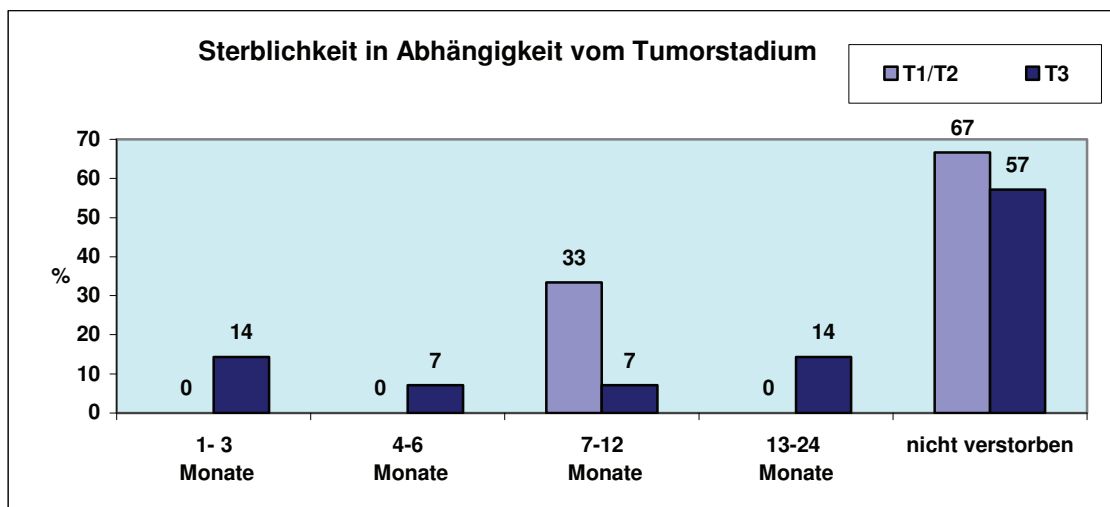


Abb. 47: Prozentuale Verteilung der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom resezierten Tumorstadium T1/T2: n=3, T3: n=14

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Datenerhebung

Im Beobachtungszeitraum vom 01.10.2003 bis 01.10.2005 wurden in der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock in einer prospektiven klinischen Studie 57 Patienten mit der gesicherten Diagnose Pankreaskarzinom erfasst. Dabei erfolgte die Datenerhebung standardisiert anhand des aufgeführten Anamnesebogens. Im weiteren Krankheitsverlauf wurde der Erhebungsbogen dann durch Akteneinsicht in der Klinik für Innere Medizin und Chirurgie vervollständigt. Bezüglich der Überlebenszeit der Patienten wurden die Daten von den niedergelassenen Kollegen ebenfalls mit Hilfe eines standardisierten Bogens zweimalig erhoben. Außerdem konnten einige Daten in Zusammenarbeit mit dem klinischen Krebsregister gewonnen werden.

Die Schwierigkeit der stationären Datenerhebung lag oftmals in der Anamneseerhebung selbst. Die subjektiven Aussagen über den zeitlichen Verlauf variierten. Auch wurden zeitliche Verläufe der eigenanamnestischen Erkrankungen nicht erfasst. So können keine sicheren Aussagen über bereits bestandene Pankreatitiden und Diabetes mellitus getroffen werden. Dies erschwerte den Vergleich mit internationalen Studien. Im weiteren Studienverlauf sollte der zeitliche Verlauf von Diabetes mellitus und Pankreatitis erfasst werden.

Die Nachverfolgung des weiteren Krankheitsverlaufes gestaltete sich bei einigen Patienten schwierig. Ursächlich waren Mehrfachbetreuungen und häufige Arztwechsel. Die Daten von vielen niedergelassenen Kollegen wurden oft nicht ausreichend an das klinische Krebsregister weitergeleitet. Bei einem Patienten konnte keine Überlebenszeit ermittelt werden. Eine Möglichkeit der Verbesserung wäre die Datenerhebung den Entlassungspapieren des Patienten beizufügen und dem ambulanten arbeitenden Kollegen auf diesem Weg mitzuteilen, dass der Patient in diese klinische Studie eingeschlossen wurde.

Bisher bezog sich der Krankheitsverlauf auf durchgeführte Therapien und die Überlebenszeit. Zur therapeutischen Verlaufsbeurteilung wird international häufig der CBR (Clinical benefit response) eingesetzt.

Der CBR setzt sich zusammen aus Gewichtszunahme, Schmerzreduktion und Karnofsky Performance Status. Eine Verbesserung der Lebensqualität im Sinne des CBR ist definiert als Anstieg mindestens einer der drei Komponenten, ohne dass sich ein anderer Parameter verschlechtert. Dieser Effekt sollte mindestens vier Wochen anhalten. (Abb. 48)

Ansprechen (CBR)	Prozent (%)
Schmerzreduktion	> 50 %
Abnahme des Analgetikaverbrauches	> 50 %
Gewichtszunahme	> 7 %

Abb. 48: Clinical benefit response [52]

Mit Hilfe dieses Parameters wäre die Möglichkeit gegeben, den Nutzen der therapeutischen Verfahren in direktem Zusammenhang mit den krankheitsspezifischen Symptomen zu beurteilen.

Diese Arbeit stellt den Beginn einer prospektiven klinischen Langzeitstudie dar. In einem Zeitraum von zwei Jahren konnten 57 Patienten ermittelt werden. Als Vergleichsstudien zur Diskussion der bisherigen Ergebnisse werden unterschiedlich patientenstarke Studien von Krech et al. [53], Holly [39], Gullo und Tomassetti [32] sowie Sulkowski [109] herangezogen. Dabei gestaltet es sich durch die unterschiedliche Patientenzahl zusätzlich schwierig, die ohnehin wenigen Studien zur Pankreassymptomatik sicher mit den Ergebnissen der Universität Rostock zu vergleichen. Es können zum aktuellen Zeitpunkt Tendenzen aufgezeigt werden, die im weiteren Studienverlauf bestätigt oder verworfen werden.

Die im Erhebungsbogen aufgeführten diagnostischen Methoden entsprechen internationalen Leitlinien. Besonders in der Sono- und Endosonographie, aber auch in der Beurteilung der computertomographischen Bilder sind die Ergebnisse sehr vom technischen Standard der Geräte als auch von der Erfahrung der einzelnen Unter-

sucher abhängig. So ist auch die international große Variabilität der Spezifitäts- und Sensitivitätsparameter erklärbar, die einen Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den internationalen Arbeiten erschweren.

Im weiteren Verlauf der Diskussion werden zur besseren Übersichtlichkeit die in den Ergebnissen genannten Daten als ganze Zahlen angegeben.

5.2 Altersverteilung und Geschlecht

Das untersuchte Patientengut hatte einen Altersmittelwert von 68 Jahren. Dies stimmt im Wesentlichen mit den Ergebnissen anderer Studien über das Pankreaskarzinom überein. Das Durchschnittsalter variiert zwischen 61 Jahren in einer Studie von Gullo und Tomasetti [32] und 64 Jahren von Krech und Walsh [53]. Die Altersverteilung des Pankreaskarzinoms in der Rostocker Studie gipfelt in einem Zeitraum zwischen dem 71.-80. Lebensjahr. Es erkrankten 37% aller Patienten in diesem Zeitabschnitt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer amerikanischen Studie von Holly [39]. Hier wurden mit 32% die meisten Patienten zwischen dem 70.-79. Lebensjahr registriert [39]. Im Vergleich mit der internationalen Literatur bestätigt die Rostocker Studie, dass das Pankreaskarzinom bis auf wenige Ausnahmen ein Krankheitsbild des älteren Menschen darstellt [116].

Bei der Geschlechterverteilung überwog in der Rostocker Studie das weibliche Geschlecht. Es erkrankten 31 Frauen (54%) und 26 Männer (46%) an einem Pankreaskarzinom. Krech und Walsh [53] schlossen insgesamt 39 Patienten in ihre Studie ein. Hier lag die Geschlechterverteilung bei 59% zu 41% zugunsten des weiblichen Geschlechts. Holly und Chaliha [39] beschrieben dagegen nach Untersuchung von 532 Patienten mit einem Pankreaskarzinom eine Geschlechterverteilung von 57% zu 43% zugunsten des männlichen Geschlechts.

Ebenso wurde bei Gullo und Tomasetti [32] nach der Untersuchung von 305 Patienten eine Geschlechterverteilung von 38% zu 62% zugunsten des männlichen Geschlechts beschrieben. Betrachtet man die Geschlechterverteilung in einem Zeitverlauf von 1955 bis 1998, so liegt die Anzahl der erkrankten Frauen weltweit deutlich hinter der Anzahl der erkrankten Männer [62].

In der Rostocker Studie und auch in der Studie von Krech und Walsh [53] wird jedoch eine andere Tendenz beschrieben. Die Ursache könnte zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen sein, wobei im weiteren Studienverlauf zunehmend eindeutigere Aussagen getroffen werden können.

5.3 Anamnese und klinische Untersuchung

Im Rahmen der Anamnese interessierte, welche Beschwerden die einzelnen Patienten in die Arztpraxis führten. Bei 49% der Patienten wurden Schmerzen genannt. Ein Ikterus trat bei 23% auf. Gewichtsverlust als klassisches Symptom des Pankreaskarzinoms [53] wurde in der Rostocker Studie von nur einem Patienten (2%) genannt. In der ausführlichen Anamneseerhebung hingegen gaben immerhin 67% der Patienten einen Gewichtsverlust von mehr als drei Kilogramm in den letzten drei Monaten an. Es zeigt sich, dass eine starke Gewichtsabnahme von vielen Patienten nicht als ein Krankheitssymptom empfunden wird.

Weiterhin wurden die Verdachtsdiagnosen erfasst, mit denen die Patienten stationär aufgenommen wurden. Auffällig ist hierbei, dass nur 14% der Patienten mit der Diagnose Pankreaskarzinom eingewiesen wurden. 28% wurden mit der Verdachtsdiagnose einer bösartigen Tumorerkrankung stationär aufgenommen, während bei 54% der Patienten andere Gründe für die stationäre Einweisung angegeben wurden. Dies beinhaltet auch einen Ikterus und ein akutes Abdomen. Zwei Patienten (4%) wurden mit der Verdachtsdiagnose einer Pankreatitis stationär eingewiesen.

Bei der klinischen Untersuchung finden sich oftmals in sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadien Hinweise auf einen tumorösen Pankreasprozess [26]. Diese Aussage kann durch die Rostocker Studie untermauert werden. Bei neun Patienten (16%) konnte ein Tumor im Oberbauch getastet werden. Dabei war in sieben von neun Fällen (78%) eine operative Entfernung des Tumors nicht mehr möglich. Ebenso verhält es sich mit dem Druckschmerz im Oberbauch, den 24 Patienten (42%) angaben. Auch hier war in 18 von 24 Fällen (75%) der Tumor nicht mehr resezierbar. Die Klopfschmerzhaftigkeit der Wirbelsäule steht im engen Zusammenhang mit einer Tumordinfiltration in das Retroperitoneum und dort verlaufenden

Nervenbahnen [91]. Dieser Schmerz trat bei sechs Patienten (11%) auf. Es konnte in fünf von sechs Fällen (83%) keine Tumorresektion mehr erfolgen.

Diese Ergebnisse erlauben zusammenfassend die Schlussfolgerung, dass das Pankreaskarzinom ein klinisch ambulant schwer zu diagnostizierendes Tumorleiden darstellt. Neben der unspezifischen klinischen Symptomatik und den körperlichen Untersuchungsbefunden spiegelt sich diese Aussage auch in den Einweisungsdiagnosen der ambulant tätigen Kollegen wider.

5.4 Eigenanamnese

Eigenanamnestisch wurden die Patienten gezielt nach Diabetes mellitus und einer Pankreatitis befragt. Der Zusammenhang dieser Krankheitsbilder mit dem Auftreten eines Pankreaskarzinoms wird international häufig beschrieben [25,31,60].

5.4.1 Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus Typ 2 gilt als ein Risikofaktor um an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. Studien zeigen, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus von fünf Jahren oder mehr ein zweifach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms haben [18,25,88]. Ursachen sind in der über Jahre erhöhten Blutglucosekonzentration, dem Hyperinsulinismus und der pathologischen Glucosetoleranz zu sehen. In einer prospektiven Studie von Gapstur [28] konnte ein direkter Zusammenhang zwischen dem Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken und einer erhöhten Blutzuckerkonzentration nachgewiesen werden.

Bei 40% der untersuchten Patienten wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Diabetes mellitus festgestellt. Der Anteil der Diabeteskranken liegt höher als in der normalen Bevölkerung gleichen Alters. Hier variiert der Anteil der Erkrankten zwischen 20-25% [88]. Demzufolge muss ein Diabetes mellitus als Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms berücksichtigt werden. DiMagno [23] beschreibt, dass gerade bei älteren Patienten mit einem erst kürzlich neu aufgetretenen Diabetes mellitus ein Pankreastumor als Differentialdiagnose bedacht werden sollte, welcher vor allem in seiner Studie häufiger resektabel war.

Bezüglich beider Aussagen dieses Autors können zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine signifikanten Aussagen getroffen werden. Der zeitliche Verlauf des Diabetes mellitus sollte bei der zukünftigen Datenerfassung genauer betrachtet werden, um in weiteren Studien verifizierbare Ergebnisse bezüglich beider Aussagen diskutieren zu können.

5.4.2 Pankreatitis

Ein 15-fach erhöhtes Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, besteht bei Patienten, die häufiger an einer Pankreatitis erkranken. Gerade die Zusammenhänge einer chronischen Pankreatitis und der Entartung jener zu einem Pankreaskarzinom wurden in der Vergangenheit häufiger diskutiert [60,61,67,97].

Eine Pankreatitis konnte in der Rostocker Studie anamnestisch bei 11% der Patienten festgestellt werden. Drei Patienten litten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Pankreaskarzinom an einer akuten Pankreatitis und drei Patienten an einer chronischen Pankreatitis. Diese bestand bei einem Patienten bereits über einen längeren Zeitraum, während bei zwei Patienten die Diagnose einer chronischen Pankreatitis zusammen mit der Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms gestellt wurde. Ein Zusammenhang zwischen beiden Krankheitsbildern ist anhand unserer Daten derzeit nicht nachweisbar.

5.5 Familienanamnese

Mehrere vererbare Syndrome sind mit dem vermehrten Auftreten eines Pankreaskarzinoms assoziiert. Dazu zählen unter anderem die hereditäre chronische Pankreatitis, das Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS) sowie die familiäre Adenomatosis coli. Diese Krankheitsbilder werden autosomal dominant vererbt und erhöhen im Laufe des Lebens das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken [7,24,61,64,94]. Dieses Wissen ermöglicht die Entwicklung von Untersuchungsmethoden, so dass bei Risikopatienten ein Pankreaskarzinom in einem sehr frühen Stadium entdeckt und vielleicht sogar kurativ therapiert werden kann [93].

Es wurden alle Patienten der Rostocker Studie auch nach dem Auftreten von Pankreaskarzinomen sowie anderer bösartiger Erkrankungen in ihren Familien befragt. Hierbei wurde ausschließlich die Verwandtschaft 1. Grades berücksichtigt. Bei nur ei-

nem Patienten war bereits ein anderes Familienmitglied an einem Pankreaskarzinom erkrankt. 28% der Patienten gaben an, dass nahe Angehörige an einem anderen bösartigen Tumor erkrankt waren. Diese wurden jedoch nicht näher differenziert. Die Anzahl der Patienten mit einer positiven Familienanamnese war zum einen sehr gering, zum anderen wurde bei den Patienten keine genetische Analyse durchgeführt. Derzeit lassen sich bei der Rostocker Patientenpopulation keine belegbaren Aussagen zu einem Vererbungsmodus treffen.

5.6 Symptomatik

Abdominale Schmerzen sind in den meisten durchgeführten Studien das führende Symptom [32,39,53,109]. Dies kann auch mit der hier vorgelegten Arbeit bestätigt werden.

	Sulkowski 1988	Krech/Walsh 1991	Holly 2004	Rostock 2005
Patientenzahl	454	39	523	57
Schmerzen	64%	82%	33%	84%
<i>Lokalisation</i>				
Bauch	-----	94%	-----	89%
Rücken	-----	6%	-----	11%
<i>Schmerzart</i>				
gürtelförmig	-----	25%	-----	34%

Abb. 49: Vergleich der eigenen Ergebnisse mit internationalen Studien bezüglich der Schmerzsymptomatik [39,53,109]

Es litten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 84% der Patienten an dauerhaften Schmerzen. Bei 47% von ihnen bestanden die Schmerzen bereits länger als drei Monate. Lediglich bei 21% wurde das Pankreaskarzinom innerhalb eines Monats nach Schmerzbeginn diagnostiziert. Auffällig ist außerdem, dass 42% der Befragten bei Erstdiagnose Schmerzmedikamente einnahmen. Dies deutet darauf hin, dass vor allem viele ältere Menschen Schmerzen nicht als Symptom wahrnehmen. Aus diesem Grund wird die Symptomatik durch die Einnahme von rezeptfreien Schmerzmedikamenten verringert, ohne die Ursache zu kennen.

Eine andere Möglichkeit wäre, dass die Schmerzen zu Beginn des Tumorzustands nur sehr gering ausgeprägt sind, so dass sie vom Patienten selbst als Unwohlsein oder Verdauungsbeschwerden verkannt werden. Deshalb sollte vor allem bei Patienten über 60 Jahren mit abdominalen Schmerzen, länger als 3 Monate andauernd, sollte differentialdiagnostisch an ein Pankreaskarzinom gedacht werden.

Zur besseren Differenzierung der Schmerzsymptomatik wurden die Patienten nach der Schmerzlokalisation und der Schmerzart befragt. Dabei gaben mit 89% der überwiegende Teil der Patienten Oberbauchschmerzen an, 11% Patienten litten an Rückenschmerzen. Diese sind meist ein Zeichen für ein aggressives Tumorzustand. Man nimmt an, dass die Rückenschmerzen direkt mit der Tumorfunktion in den retroperitonealen Raum sowie einer Kompression der Splanchnikusnerven zusammenhängen. Dies erklärt ebenfalls das höhere Risiko der Inoperabilität des Tumors. Auch haben jene Patienten mit Rückenschmerzen bei Erstdiagnose eine schlechtere Prognose [5,117]. Von den 11% der Patienten mit Rückenschmerzen konnte der Tumor nur in einem Fall reseziert werden. Dieses Ergebnis bestätigt die Untersuchungen von Ridder und Klempnauer [91]. Deren retrospektive Studie zeigt, dass Rückenschmerzen mit einem signifikant erhöhten Risiko der Irresektabilität des Pankreaskarzinoms verbunden sind [91]. Zusätzlich wurde das Auftreten von Rückenschmerzen auch mit einer schlechten Langzeitprognose in Verbindung gebracht [91]. Diese Aussage lässt sich tendenziell ebenfalls in der Rostocker Studie bestätigen. Von den fünf Patienten, die bei Erstdiagnose Rückenschmerzen angaben, verstarben drei innerhalb der folgenden drei Monate. Dies ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

Überlebenszeit in Monaten	Patientenzahl	Prozent (%)
1-3 Monate	3	60
4-6 Monate	0	0
7-12 Monate	0	0
13-24 Monate	1	20
nicht verstorben	1	20

Abb. 50: Prozentuale Darstellung der Überlebenszeit der Patienten mit Rückenschmerzen; n=5

Mit zunehmender Patientenzahl sollte diese Aussage im weiteren Verlauf überprüft werden. Zum aktuellen Zeitpunkt lässt sich lediglich die oben beschriebene Tendenz vermuten.

Bezüglich der Schmerzart war die Datenerhebung oftmals schwierig, da den Patienten die Schmerzbeschreibung häufig schwer fiel. Aus diesem Grund wurden die Antwortmöglichkeiten vorgegeben. Die meisten Patienten gaben einen dumpfen Schmerzcharakter an, gefolgt von einem gürtelförmigen Schmerz. Dieser wird oftmals eher einer Pankreatitis zugeordnet und könnte zu Fehldiagnosen führen [104]. In der Literatur gibt es zum aktuellen Zeitpunkt keine klinische Studie, die zu einem Vergleich herangezogen werden kann. Es werden zwar häufig Angaben zur Schmerzsymptomatik gemacht, allerdings wird diese dann nicht näher charakterisiert.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass diese Ergebnisse aufgrund der Subjektivität in einem gewissen Maß einschränkend zu bewerten sind. Hier könnte eine Schmerzskala zum Beispiel in Form einer visuellen Analogskala zur Quantifizierung der Schmerzen im weiteren Studienverlauf hilfreich sein.

Bei der Erhebung der gastrointestinalen Symptomatik waren dem Patienten Mehrfachnennungen möglich. Als führendes Symptom wurde mit 61% Appetitlosigkeit angegeben. Übelkeit trat bei 42% auf, zusätzlich Erbrechen bei 25% der Patienten. 30% litten bei stationärer Aufnahme an Diarrhoe, 23% der Patienten hingegen an Obstipation. Alle Ergebnisse der Rostocker Studie ähneln denen aus der Studie von Krech und Walsh [53], die eine ähnliche Patientenzahl umfasst. Damit können mit Hilfe der Rostocker Studie die Ergebnisse von Krech und Walsh untermauert werden. Mit der Studie von Sulkowski [109] und Holly [39] lassen sich die Ergebnisse nur tendenziell vergleichen, da einige Daten aufgrund unterschiedlicher Studienschwerpunkte fehlen und zudem die Patientenzahl erheblich differiert. Die zum Teil sehr hohen Prozentzahlen in der Rostocker Studie und auch in der von Krech und Walsh scheinen sich mit zunehmender Patientenzahl zu relativieren. Es bleibt der weitere Studienverlauf abzuwarten, um eine höhere Signifikanz der Ergebnisse zu erreichen.

	Sulkowski 1988	Krech/Walsh 1991	Holly 2004	Rostock 2005
Patientenzahl	454	39	523	57
Appetitlosigkeit	37%	62%	45%	61%
Übelkeit	-----	64%	12%	42%
Erbrechen	27%	31%	-----	25%
Diarrhoe	21%	15%	13%	30%
Obstipation	-----	41%	11%	23%

Abb. 51: Vergleich der eigenen Ergebnisse mit internationalen Studien bezüglich der gastrointestinalen Symptomatik [39,53,109]

Einige Symptome des Pankreaskarzinoms geben Rückschlüsse auf ein frühes Stadium der Erkrankung und eine bessere Prognose. Der Ikterus führt den Patienten häufig in die ambulante Praxis und zieht weitere Diagnostik nach sich [45,68]. Als Zeichen der biliären Obstruktion lässt der Ikterus neben einer Choledocholithiasis an einen tumorösen Verschluss des Gallenganges im Bereich des Pankreaskopfes denken [104]. Dieser trat in der vorliegenden Studie bei 49% der Patienten auf, zusätzlicher Pruritus wurde von 23% der Patienten berichtet.

Neben dem klinischen Aspekt und der Möglichkeit einer zeitigen Diagnosestellung, wird der Ikterus häufig als ein Symptom bei einem Pankreaskopftumor beschrieben, der bei einer signifikanten Anzahl von Patienten häufiger im Gesunden reseziert werden kann [91]. Ridder und Klempnauer beschreiben diesen Zusammenhang in ihrer Studie, die 192 Patienten umfasste.

In der Rostocker Studie kann dies nicht bestätigt werden, da bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Tumoresektion aufgrund des fortgeschrittenen Wachstums nicht mehr möglich war. 36% der Patienten mit einem Ikterus waren einem operativen Therapieverfahren zugänglich. Bei 64% hingegen war eine Tumoresektion nicht mehr möglich. Aufgrund der unterschiedlichen Patientenzahlen der beiden Studien, 192 bei Ridder und Klempnauer versus 57 Patienten in der Rostocker Studie kann diese Aussage zunächst nur einschränkend beurteilt werden [91].

Burris [17] schreibt in seiner Studien, dass die Prognose der Patienten mit einem Ikterus oftmals besser ist als Pankreaskarzinompatienten ohne Ikterus. Bei ikterischen Patienten wird die Diagnostik früher eingeleitet und im Falle eines inoperablen Pankreastumors werden diese Patienten früher mit einer palliativen Chemotherapie behandelt. Dies führt zu einer Verbesserung der Überlebenszeit und der Lebensqualität. Bezüglich der Überlebenszeit kann die Rostocker Studie die Aussagen von Burris nicht bestätigen. Von den 49% der ikterischen Patienten bei Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms, wurde bei 64% eine Überlebenszeit von maximal 12 Monaten erfasst. Es verstarben 25% der Patienten innerhalb der ersten drei Monate nach Diagnosestellung.

Im umgekehrten Fall haben 51% der Patienten ohne einen Ikterus eine Überlebenszeit von mindestens ein bis zwei Jahren. 41% dieser Patienten befanden sich zum Ende der Datenerfassung noch in ambulanter Betreuung. Diese Ergebnisse widerlegen sowohl die Aussagen von Ridder und Klempnauer [91] als auch von Burris [17]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind die Ergebnisse aufgrund der geringen Patientenzahl nur einschränkend beurteilbar.

In der Rostocker Studie wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Daten bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität erhoben. Diese stellen aber gerade bei den palliativ behandelten Patienten einen essentiellen Anteil der Therapie dar. Im weiteren Studienverlauf könnten Daten mit Hilfe des „Clinical benefit response“ in den Erhebungsbogen eingefügt werden [52,102]. Es könnten so Daten gewonnen werden, die es ermöglichen, das Ansprechen einer palliativen Chemotherapie in direktem Bezug zu der krankheitsspezifischen Symptomatik zu beurteilen.

Neben dem Ikterus gehören Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit zu den klassischen Symptomen eines Pankreaskarzinoms. Bei gezielter Nachfrage wird der Gewichtsverlust oft schon mehrere Monate beobachtet und korreliert demzufolge häufig mit einem höheren Erkrankungsstadium [5]. Eine Gewichtsabnahme von ca. 2,3 kg pro Monat ist ein häufiges Charakteristikum [26]. Pathophysiologisch ist der Gewichtsverlust auf das frühe Sättigungsgefühl und die Appetitlosigkeit zurückzuführen, jedoch nicht allein dadurch erklärbar. Eine wichtige Ursache bei Tumorerkrankungen ist die erhöhte proinflammatorische Zytokinproduktion, zu denen $\text{TNF}\alpha$, Interleukin-6 und Interferon- γ zählen. Diese verursachen einen Hyperkata-

bolismus und lösen neben Appetitlosigkeit auch den Gewichtsverlust mit nachfolgender Tumorkachexie aus [23,67,102]. Neben der Verwertung von Nahrungsbestandteilen ist vor allem im fortgeschrittenen Tumorstadium auch eine unzureichende Nahrungsausnutzung, bedingt durch die zunehmende exokrine Pankreasinsuffizienz für den Gewichtsverlust verantwortlich [30].

67% der Patienten hatten einen Gewichtsverlust von mehr als drei Kilogramm in den vergangenen drei Monaten angegeben. Leistungsabfall und zunehmende Müdigkeit in den vergangenen 3-6 Monaten gaben 68% bzw. 44% der Patienten an.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen anderer Studien, so lässt sich auch hier darstellen, dass sich die prozentuale Verteilung der einzelnen Symptome mit zunehmender Patientenzahl häufig relativiert. Dennoch stellen Ikterus und Gewichtsverlust auch in den internationalen Studien die häufigsten Symptome dar. In den wesentlichen Ergebnissen stimmt die Rostocker Studie mit der internationalen Literatur überein. Verglichen mit anderen Studien liegt der prozentuale Anteil der Patienten mit subjektiv empfundenem Leistungsabfall in der Rostocker Studie deutlich höher. Bezüglich des Nachtschweisses lassen sich derzeit keine international vergleichbaren Studien heranziehen.

	Sulkowski 1988	Krech/Walsh 1991	Holly 2004	Rostock 2005
Patientenzahl	454	39	523	57
Ikterus	59%	-----	41%	49%
Pruritus	19%	-----	22%	23%
Gewichtsverlust	67%	51%	32%	67%
Müdigkeit	-----	46%	27%	44%
Leistungsabfall	21%	41%	11%	68%
Nachtschweiss	-----	-----	-----	25%

Abb. 52: Vergleich der eigenen Ergebnisse mit internationalen Studien bezüglich der Tumorsymptomatik [39,53,109]

Trotz intensiver Literaturrecherche können zum gegenwärtigen Zeitpunkt kaum aktuelle Vergleichsstudien mit ähnlichen Fallzahlen zur Diskussion der eigenen Daten herangezogen werden. Auch differieren die Studienschwerpunkte häufig, so

dass die Rostocker Studie derzeit die einzige prospektive Langzeitstudie darstellt, die sich mit der klinischen Symptomatik des Pankreaskarzinoms auseinandersetzt. Mit Zunahme der Fallzahlen werden die bisher aufgezeigten Tendenzen bestätigt oder verworfen werden müssen.

Zusammenfassend sind in der folgenden Grafik die eigenen Ergebnisse bezüglich der klinischen Symptomatik des Pankreaskarzinoms im Vergleich mit Sulkowski [109] dargestellt.

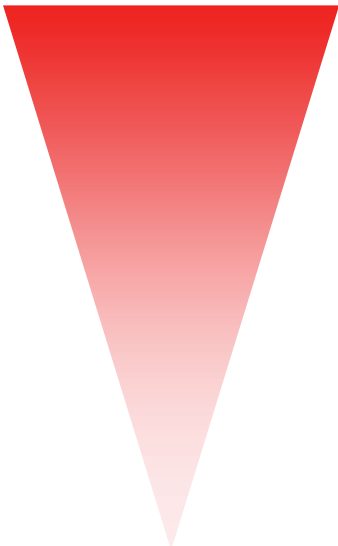
Rostock 2005	Häufigkeit	Sulkowski 1988
Schmerzen (84%) Leistungsabfall (68%) Gewichtsverlust >3kg (67%) Inappetenz (61%) Ikterus (49%) Müdigkeit (44%) Übelkeit (42%) Diarrhoe (30%) Erbrechen (25%) Nachtschweiß (25%) Obstipation (23%) Pruritus (23%)		Gewichtsverlust >3kg (67%) Schmerzen (64,3%) Ikterus (59,3%) Acholischer Stuhl (45,2) Inappetenz (37,4%) Erbrechen (27,1%) Diarrhoe (21,6%) Leistungsabfall (21,1%) Pruritus (19,2%)

Abb. 53: Darstellung der eigenen Ergebnisse im Vergleich mit Sulkowski [109]

5.7 Nikotin- und Alkoholabusus

Nahezu alle publizierten Studien zeigen, dass Nikotinabusus zu einem der häufigsten Risikofaktoren zählt, um an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. Rauchen erhöht das Risiko um das Zwei- bis Dreifache [27]. Dies wird auch durch verschiedene Fall-Kontrollstudien aus den Vereinigten Staaten belegt [57,65,76,105,113].

An der Universität Rostock waren 35 Patienten (61%) mit einem Pankreaskarzinom Nichtraucher, 39% gaben regelmäßigen Nikotinkonsum an. Damit liegt der Anteil an Nikotinkonsumenten höher als in der deutschen Normalbevölkerung, in der

1998 37,3% der Männer und 27,9% der Frauen regelmäßigen Nikotinkonsum angaben [44]. In der Studie von Krech und Walsh [53] wurden ähnliche Ergebnisse publiziert. Hier gaben 56% aller Patienten regelmäßigen Nikotinkonsum an [53]. Das Ergebnis der Rostocker Studie untermauert damit die angeführten amerikanischen Fall-Kontrollstudien und auch die Aussagen in der Studie von Krech und Walsh [53].

Auch der Alkoholkonsum wurde in dieser Studie untersucht, da ein erhöhter Alkoholkonsum mit dem vermehrten Auftreten einer chronischen Pankreatitis verbunden ist [104]. Eine chronische Pankreatitis gehört wiederum zu den Risikofaktoren, um an einem Pankreaskarzinom zu erkranken [61,67]. Es tranken zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nur 18% der Patienten regelmäßig Alkohol. In der Studie von Krech und Walsh [53] waren es 38%. Wie bereits erwähnt, wurden die eigenen Daten überwiegend anamnestisch ermittelt, so dass auch durchaus Falschaussagen bei der Alkoholmenge und auch bei der Häufigkeit des Alkoholkonsums denkbar sind.

Zusammenfassend ist der Zusammenhang von Alkoholabusus und dem Entstehen eines Pankreaskarzinoms aufgrund der geringen Patientenzahl derzeit nur zu vermuten.

5.8 Mögliche Prognosefaktoren und diagnostische Untersuchungen

5.8.1 Mögliche Prognosefaktoren

Das Pankreaskarzinom wird durch verschiedene bildgebende Verfahren gesichert werden. Zudem dienen verschiedene Laborparameter als Hinweis auf einen möglichen Pankreastumor. Der folgende Abschnitt dient der Diskussion bestimmter Laborparameter im Hinblick auf die Prognose der Patienten. Daten aus einer Langzeitstudie von Tas [111] wurden als Vergleich herangezogen. Diese Studie prüft verschiedene Parameter bezüglich ihrer Aussagekraft als Prognosefaktor. Ein schlechter Allgemeinzustand, ermittelt durch den Karnofsky Performance Status, und ein nicht resektables Tumorleiden gelten als ungünstige Faktoren.

Weiterhin sind ein niedriges Hämoglobin, eine hohe Laktatdehydrogenase und ein Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von <60 Jahren als ungünstig anzusehen

[111]. In der vorliegenden Arbeit wurden primär Laborparameter in Bezug zur Prognose gesetzt. Zusätzlich zum Hämoglobin und zur Laktatdehydrogenase wurden Ca 19-9, CRP und Bilirubin als mögliche Prognosefaktoren geprüft.

Anämisch waren in der Rostocker Studie 58% der Patienten. Von diesen verstarben 42% innerhalb des ersten halben Jahres nach Diagnosestellung, 58% innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung. Bei den Patienten ohne Anämie bei Diagnosestellung verstarben 50% innerhalb des ersten Jahres, davon 33% innerhalb des ersten halben Jahres. Diese Aussage lässt die Schlussfolgerung zu, dass eine Anämie mit einer schlechten Langzeitprognose assoziiert ist.

Bei 40% aller Patienten fand sich eine erhöhte LDH. Auch hier verstarben 65% von ihnen im ersten Jahr, 50% sogar innerhalb des ersten halben Jahres nach Diagnosestellung. Kritisch ist bezüglich dieser Aussage anzumerken, dass nur bei 43 von 57 Patienten dieser Parameter erhoben wurde, so dass dieses Ergebnis nur eingeschränkt beurteilbar bleibt.

Diese ersten Tendenzen sollten im weiteren Studienverlauf verfolgt werden, um eine mögliche Signifikanz der Ergebnisse zu erreichen. Tendenziell bestätigen die Rostocker Ergebnisse die Studie von Tas [111].

Neben dem Stellenwert in der Verlaufskontrolle bei Therapie bösartiger gastrointestinaler Tumoren stellt Carbohydratantigen 19-9 einen Prognosefaktor dar [43]. Eine Studie von Maisey [66] zeigt das Ca 19-9 als einen unabhängigen prognostischen Faktor bei Patienten mit inoperablen Pankreastumoren. Um das Ca 19-9 eindeutig interpretieren zu können, ist ein Serumbilirubin von $<30 \mu\text{mol/l}$ erforderlich. Eine biliäre Obstruktion führt zum Anstieg des Ca 19-9 im Serum. Bei nur 37 Patienten wurde Ca 19-9 während der Studie bestimmt. Davon fanden sich in 87% der Fälle erhöhte Werte. Auch dieses Ergebnis ist kritisch zu bewerten. In einer Studie über das Pankreaskarzinom sollte bei Einschluss der Patienten der Tumormarker bestimmt und im weiteren Krankheitsverlauf überprüft werden. Nur so sind die Ergebnisse gemessen an internationalen Studien in Zukunft sicher verwertbar.

An der Universität Rostock wurden als mögliche Prognosefaktoren noch CRP und Bilirubin in Bezug zur Überlebenszeit untersucht. Hier zeigen sich zum aktuellen Zeitpunkt noch keine repräsentativen Tendenzen.

5.8.2 Bildgebende Verfahren

Um die Qualität der bildgebenden Verfahren und deren Aussagekraft an der Universität Rostock evaluieren zu können, wurden gezielt Angaben, die der internationalen TNM-Klassifikation entsprechen, erhoben.

Die Sonographie zählt zu den ersten Untersuchungen bei einem klinischen Verdacht auf ein Pankreaskarzinom. Dieses effektive und schnelle Untersuchungsverfahren stellt eine nicht invasive und schmerzfreie Diagnostik für den Patienten dar. Mit Hilfe der Sonographie kann sich der Untersuchende schnell auf das Pankreas als ursächliches Organ für die Beschwerdesymptomatik festlegen und weitere diagnostische Schritte einleiten [47,73]. Bei allen eingeschlossenen Patienten (100%) wurde eine Abdomensonographie durchgeführt und in allen Fällen ein Pankreastumor beschrieben. Aussagen zur Tumorgöße und zum Lymphknotenbefall gemäß der internationalen TNM Klassifikation wurden bei 21% der Patienten vorgenommen. Die Grenzen der Sonographie liegen in der Darstellung kleinerer Tumoren, der Tumorausbreitung sowie die Darstellung kleiner Lymphknoten und Gefäßstrukturen. Ein unauffälliger Sonographiebefund schließt jedoch ein Pankreaskarzinom nicht aus. In der Literatur wird beschrieben, dass die Sonographie Tumoren ab einer Größe von 3 cm mit einer hohen Sensitivität detektieren kann. Bei kleineren Tumoren sinkt die Sensitivität ab [47,73]. Vor diesem Hintergrund ist das Ergebnis von 21% der Tumorbeschreibung im Sinne der TNM-Klassifikation als positiv zu bewerten. Im weiteren Verlauf der Studie sollte im Bereich der sonographischen Diagnostik die Tumorgöße mit in die Datensammlung einbezogen werden, um dieses Ergebnis in Korrelation mit der Tumorgöße besser bewerten zu können.

Ein weiteres diagnostisches Standardverfahren ist die Computertomographie. Es stellt die nicht invasive diagnostische Methode dar, die mit 98% die höchste Sensitivität für die Detektion von Pankreastumoren und Fernmetastasen aufweist. Bronstein et al. [16] führte eine Evaluation von Pankreastumoren <2 cm mit Hilfe

der Computertomographie durch. Hier lag die Sensitivität zwischen 72-77%. Bei dieser Studie wurden Patienten mit einer chronischen Pankreatitis ausgeschlossen, so dass die Ergebnisse nur eingeschränkt beurteilt werden können [16]. Das Krankheitsbild der chronischen Pankreatitis stellt die schwierigste Differentialdiagnose für das Pankreaskarzinom in der CT dar [55,73]. Prokesch [87] beschreibt, dass in seiner Studie bei 11% der Patienten mit einem Pankreaskarzinom isodense Läsionen nachgewiesen wurden, die von normalem Pankreasgewebe nicht zu unterscheiden waren. Die Diagnose gelang lediglich durch sekundäre Tumorzeichen. Die computertomographische Spezifität und Sensitivität für die Detektion von Lymphknoten ist ebenfalls als sehr gering beschrieben [73]. Vor diesem Hintergrund soll das Ergebnis der Universität Rostock bewertet werden. Es wurde bei 84% der Erkrankten eine Computertomographie durchgeführt und in allen Untersuchungen eine Raumforderung im Pankreas beschrieben. Auch in der Rostocker Studie wurden drei Patienten unter dem Verdacht auf einen Pankreastumor operiert. Histologisch stellte sich jedoch eine chronische Pankreatitis heraus. Diese Patienten wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Sie belegen jedoch die oftmals schwierige Abgrenzung zwischen einer chronischen Pankreatitis und einem Pankreastumor, die auch Michl [73] und Kim [50] in ihren Studien beschreiben. Aussagen bezüglich der internationalen TNM-Klassifikation wurden in der Computertomographie nur wenig getroffen. Lediglich bei 13% der Untersuchungsprotokolle fand sich eine Angabe gemäß der internationalen TNM-Klassifikation.

Zusammenfassend können Raumforderungen im Pankreas mit Hilfe der Computertomographie relativ sicher diagnostiziert werden. Dies wurde in vielen Studien belegt [26,73]. Jedoch scheint die Beschreibung der Tumorausdehnung und des Lymphknotenbefalls auch in der radiologischen Klinik der Universität Rostock mit Schwierigkeiten verbunden zu sein, so dass hier Verbesserungsbedarf besteht. Da Patienten mit einem Pankreaskarzinom häufig auch in anderen Kliniken behandelt werden, wäre eine TNM-Angabe in der abschließenden Beurteilung des radiologischen Befundes wertvoll.

Ein relativ neues diagnostisches Verfahren stellt die Endosonographie dar. Sie wurde in dieser Studie bei 33 Patienten (58%) durchgeführt. Sämtliche Untersuchungen fanden in der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock statt. Die Literatur zeigt, dass eine hohe Auflösung der Endosonographie aufgrund der geringen Distanz zwischen Schallkopf und dem Pankreas möglich ist. Die Sensitivität

der Endosonographie wird zwischen 92 und 97% beschrieben [26,41]. Allerdings schwankt die Spezifität, da eine Differenzierung zwischen entzündlichem und tumorösen Gewebe oft nur schwer möglich ist [6]. Der Vorteil der Endosonographie liegt neben der hohen Auflösung in der hohen Sensitivität für eine Gefäßinfiltration. Allerdings gibt es bisher keine einheitlichen internationalen Kriterien, welche die Gefäßinfiltration definieren. Somit liegt die Sensitivität für das T-Stadium zwischen 74-95%, für das N-Stadium zwischen 64-73% [73]. Die Sensitivität und Spezifität lassen sich der eigenen Daten bisher nicht ermitteln. Es bleibt aber festzustellen, dass bei 25 von 33 Abschlussberichten (76%) eine Angabe gemäß der internationalen TNM-Klassifikation erfasst werden konnte. Davon konnte in 15 Fällen der Tumor operativ entfernt werden, so dass ein OP-Präparat zum Vergleich des Tumorstadiums vorlag. In 7 von 15 Fällen wurde vom Untersucher ein Tumorstadium angegeben, welches sich auch in der histologischen Aufarbeitung fand. In 6 von 15 Fällen gab der Untersucher eine richtige Tendenz des Tumorstadiums an, legte sich jedoch nicht eindeutig fest. Bei zwei Patienten wurden keine Angaben getroffen. Daraus lässt sich schließen, dass in 87% der genannten Fälle der Untersucher ein richtiges Tumorstadium bzw. eine richtige Tendenz angab, die sich durch das OP-Präparat bestätigen ließ. Auch bei den Angaben bezüglich des Lymphknotenbefalls wurde in 5 von 15 Fällen ein richtiges Ergebnis angegeben, in 7 von 15 eine richtige Tendenz. Diese konnte ebenfalls im OP-Präparat bestätigt werden, so dass in 86% der Fälle auch ein korrektes Ergebnis bezüglich des Lymphknotenbefalls ermittelt werden konnte. Diese Aussagen sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

	Anzahl	Prozent
T richtig	7	47
T Tendenz	6	40
N richtig	5	33
N Tendenz	7	53

Abb. 54: Darstellung der korrekten präoperativen endosonographischen TNM-Angaben verglichen mit den OP-Präparaten; n=15

Im weiteren Verlauf der Studie sollte man die Datensammlung bezüglich der Endosonographie ausweiten, so dass sich Spezifität und Sensitivität ermitteln lassen, um diese positiven Ergebnisse international vergleichen zu können.

Weitere Untersuchungsmethoden sind die MRT bzw. die MR-Angio die in dieser Studie bei 20 Patienten (35%) durchgeführt wurden. Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass nur mit einer Untersuchung alle für die weitere Therapieplanung notwendigen Informationen gewonnen werden können [89]. Nach Applikation von Kontrastmittel liegt die Sensitivität, den Tumor durch die MRT darzustellen, bei 100%. Bei der CT sind es zwischen 92% und 98% in der Literatur [26,101]. Der klare Vorteil des MRT gegenüber der CT liegt in der Diagnostik von Lebermetastasen mit einer Größe ab 2 mm. Nach Gabe von Manganfodipir Kontrastmittel ist die MRT der CT überlegen. Aussagen im Sinne der TNM-Klassifikation wurden bei dieser Untersuchung nicht getroffen. Objektive Gründe lassen sich dafür nicht feststellen. Zukünftig sollten diese TNM-Angaben getroffen werden, um die Rostocker Ergebnisse regional und international vergleichen zu können und um die sich daraus ableitende Therapie für den Patienten zu verbessern.

5.9 Histologische und zytologische Untersuchungen

Bei lokal fortgeschrittenen inoperablen Pankreastumoren ist vor Beginn der palliativen Therapie eine histologische oder zytologische Diagnosesicherung obligat. Die Materialgewinnung erfolgte entweder endosonographisch mit Hilfe einer Feinnadelpunktion, einer Gewinnung von Galle- bzw. Pankreassaft im Rahmen der ERCP oder durch sonographisch gestützte Punktion verdächtiger Leberherde bei einem bereits metastasierten Tumor. Bei 19 von 23 der durchgeführten Punktionen (83%) konnte die Diagnose histologisch bestätigt werden. Eine zytologische Sicherung erfolgte bei 23 von 29 gewonnenen Materialien (79%). Die histologische Tumorsicherung ist international bei nicht resezierbaren Karzinomen vor dem Einleiten eines palliativen Therapieverfahrens anerkannt [2].

Die endosonographisch assistierte Feinnadelpunktion bei resezierbaren Tumoren wird kontrovers diskutiert. Es besteht das Risiko einer weiteren Tumoraussaat. Dabei können kürzere und kleinere Nadeln das Risiko der Tumoraussaat reduzieren [99]. Die Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms empfehlen

bei einer potentiell resektablen, karzinomverdächtigen Pankreasraumforderung primär eine Tumorresektion [2]. Auch bei unklaren Pankreastumoren hinter denen sich Inselzelltumoren, neuroendokrine Karzinome sowie andere seltene Tumoren verbergen können, sollte eine operative Freilegung der Feinnadelpunktion vorgezogen werden [2]. Sollte aus differentialdiagnostischen Erwägungen dennoch eine Feinnadelbiopsie durchgeführt werden, sollten bevorzugt die Raumforderungen mit dem geringsten Komplikationsrisiko biopsiert werden [2].

In der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock wird eine endosonographisch assistierte Feinnadelpunktion nur bei nicht resezierbaren Tumoren oder bei in der Bildgebung uneindeutigen Befunden durchgeführt. Bestehen bei einem resezierbaren Tumor Zweifel an der Diagnose eines Malignoms, so werden zunächst zur Diagnostik andere klinische Parameter hinzugezogen und in Ausnahmefällen trotz bekanntem Risiko eine Feinnadelpunktion durchgeführt.

Auch eine Bürstenzytologie im Rahmen der ERCP wird aufgrund der geringen Sensitivität zur Diagnosesicherung nicht mehr empfohlen, da zytologisch oftmals keine malignen Zellen nachweisbar sind [2].

	<i>Anzahl</i>	<i>Prozent (%)</i>
<i>präoperative Histologie</i>	7	41
<i>keine präoperative Histologie</i>	10	59
<i>präoperative Zytologie</i>	8	47
<i>keine präoperative Zytologie</i>	9	53

Abb. 55: Präoperative Diagnosesicherung bei potentiell resektablen Pankreaskarzinomen

An der Universität Rostock wurde von den 17 potentiell kurativ resektablen Pankreaskarzinomen in 41% der Fälle histologisches und in 47% der Fälle zytologisches Material an das Institut für Pathologie gesandt. Im Hinblick auf die leitliniengerechte Diagnostik und Therapie ist dieser Anteil eher hoch, wie der Abbildung 55 zu entnehmen ist.

Dies deutet darauf hin, dass das Pankreaskarzinom allein mit bildgebenden Verfahren häufig ein schwierig zu diagnostizierendes Tumorleiden darstellt. Deshalb wird die Indikation zur histologischen oder zytologischen Sicherung sehr häufig gestellt.

Bei der pathologischen Aufarbeitung aller der eingesandten Materialien zeigte sich ein positives Ergebnis. Bei allen histologischen Proben konnten 83% die klinische Diagnose bestätigen, bei dem zytologischen Material waren es 79%. Der geringere Anteil der zytologischen Proben ist sicherlich durch die erschwerte Materialgewinnung zu erklären. Es zeigte sich, dass der Ablauf von der Probenentnahme über die Konservierung bis hin zur Aufarbeitung und Beurteilung der entnommenen Proben an der Universität Rostock eine hohe Qualität hat und valide ist, da in einem hohen Prozentsatz die klinische Verdachtsdiagnose bestätigt wird.

5.10 Tumorstadium und Operation

Das Pankreaskarzinom gehört zu den Tumoren, die oftmals spät diagnostiziert und häufig nicht mehr kurativ reseziert werden können [22].

Bei 56 Patienten (98%) erfolgte nach Abschluss der diagnostischen Untersuchungen eine Dokumentation des Tumorstadiums, eine Angabe zur Lymphknotenmetastasierung und eine Aussage zur Fernmetastasierung. Bei 53 Patienten (95%) wurde bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Tumorleiden diagnostiziert, welches den internationalen Kriterien eines T3-T4-Tumors entsprach.

In 45 Fällen (80%) stellten sich regionäre Lymphknotenmetastasen heraus, die den Kriterien einer N1-Metastasierung zugeordnet werden konnten.

Bei 18 Patienten (32%) diagnostizierte man bereits Fernmetastasen. Diese Ergebnisse bestätigen die angeführten Aussagen von DiMagno [23] und können ebenfalls durch andere Studien untermauert werden [51,92].

Trotz des oftmals fortgeschrittenen Tumorstadiums konnten unter Einbeziehung der klinischen, laborchemischen und bildgebenden Befunde 37% als operabel eingestuft werden. Bei 30% der Patienten wurde eine Tumorresektion vorgenommen. 7% lehnten einen operativen Eingriff ab. 63% der Patienten litten dagegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen Tumor, der bereits umgebende Strukturen infiltrierte bzw. bereits zu Lymphknoten- oder Fernmetastasen geführt hatten. In der chirurgischen Klinik der Universität Magdeburg wurde 2005 eine Studie über Ergebnisse der chirurgischen Pankreastherapie veröffentlicht [92]. Es wurden 220 Patienten untersucht, wobei in 110 Fällen (50%) eine Tumorresektion durchgeführt wurde. In dieser Studie wurden bei 94 Patienten (42,7%) histologisch tumorfreie Schnittränder gefunden, welches einer R0-Resektion entsprach. Zehn Patienten wurden R1- und sechs Patienten R2-reseziert. Eine Palliativoperation wurde bei sechs Patienten durchgeführt. Auffallend in der Rostocker Studie ist die hohe Zahl an R1-Resektionen, welche in der folgenden Abbildung nochmals dargestellt ist.

	Anzahl (%)	
Pankreaskarzinom	57	
Operation in kurativer Absicht	17	(100%)
Rx	1	(6%)
R0	4	(24%)
R1	11	(65%)
R2	1	(6%)

Abb. 56: Darstellung der Resektionsergebnisse bei kurativem Operationsansatz

In 65% der Fälle, bei denen die Tumorresektion in kurativer Absicht erfolgte, stellte sich histologisch eine R1-Situation dar. Viele Pankreastumoren werden diesen Ergebnissen zufolge nach Abschluss der Diagnostik falsch positiv als operabel eingestuft. Intraoperativ kann der Tumor nicht vollständig reseziert werden. In der Magdeburger Studie [92] wird diesbezüglich das Problem des dorsalen Schnittrandes angegeben, welcher in 9 von 10 Fällen histologisch einen Tumorrest enthielt.

5.11 Tumorlokalisation und Operationsmöglichkeit

Mehr als 2/3 aller Pankreastumoren sind im Pankreaskopf lokalisiert [45]. Dies trifft auch für die vorliegende Studie zu, in der bei 43 Patienten (75%) der Tumor im Pankreaskopf lokalisiert war. Auch in der Studie von Gullo und Tomasetti [32] konnte der Pankreastumor bei 74% im Pankreaskopf lokalisiert werden. Als Ursachen für die Häufigkeit der Tumoren im Pankreaskopf werden Karzinogene diskutiert, die auf hämatogenem Weg und über den oberen Gastrointestinaltrakt in den Pankreaskopf gelangen [35].

Bei Gullo und Tomasetti [32] konnte bei 28% der Patienten eine Lokalisation des Tumors im Korpus festgestellt werden [32]. Hier geht man davon aus, dass sich die Tumoren vom Pankreaskopf auf das Korpus ausbreiten, was einem fortgeschrittenen Tumorleiden entspricht. Eine Tumorlokalisation am Übergang vom Pankreaskopf auf das Pankreaskorpus fand sich in der Rostocker Studie bei 11% der Patienten. Pankreastumoren im Korpus und im Pankreasschwanz sind im Wachstum meist weit fortgeschritten. So ist eine kurative Resektion oft nicht mehr möglich [26]. Diese Aussage lässt sich ebenfalls mit der Rostocker Studie untermauern. Lediglich bei 2 von 6 Patienten (33%) mit einem auf den Pankreaskorpus übergehendes Pankreaskopfkarzinom konnte der Tumor operativ entfernt werden.

3 Patienten (5%) wurden unter dem Verdacht eines Pankreastumors operiert. In der sich darauffolgenden histologischen Untersuchung fand sich der Befund einer chronischen Pankreatitis. Mit dieser Aussage lässt sich die bereits erwähnte Problematik bezüglich der diagnostischen Unterscheidung zwischen tumorösem Gewebe und entzündlichem Gewebe untermauern. Dies tritt vor allem im Rahmen der endosonographischen und computertomographischen Untersuchung auf [47,73].

6 Zusammenfassung

In der internationalen Literatur existieren derzeit kaum Studien, die sich mit der Symptomatik des Pankreaskarzinoms auseinandersetzen. Diese Arbeit stellt den Beginn einer prospektiven Langzeitstudie dar, die sich vordergründig mit der klinischen Symptomatik des Pankreaskarzinoms beschäftigt. Es wurden vom 01.10.2003 bis 01.10.2005 in der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock 57 Patienten mit der Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms erfasst. Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe eines Fragebogens, die Auswertung aufgrund der bisher geringen Fallzahlen deskriptiv. Eine breite Vielfalt an klinischen Symptomen soll zu neuen Erkenntnissen im Hinblick auf die Frühsymptomatik beitragen. Das Pankreaskarzinom stellt bis auf wenige Ausnahmen ein Krankheitsbild des älteren Menschen dar, welches in der Niederlassung bezüglich der Diagnostik häufig Schwierigkeiten bereitet. 86% der stationären Einweisungsdiagnosen können nicht mit einem Pankreaskarzinom in Verbindung gebracht werden.

Eigenanamnestisch erwähnenswert ist der prozentuale Anteil der Diabetiker, der in unserer Studie mit mehr als 40% höher als in der Normalbevölkerung gleichen Alters liegt. Diabetes mellitus muss als Risikofaktor für die Entwicklung des Pankreaskarzinoms berücksichtigt werden. Pankreatitiden fanden sich eigenanamnestisch kaum. Bei älteren Patienten mit einer für eine Pankreatitis typischen Symptomatik ohne eine anamnestisch bekannte Pankreasentzündung sollte der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom gestellt werden.

Das Pankreaskarzinom verursacht keine spezifische Frühsymptomatik. Anhaltende abdominale Schmerzen waren mit 84% das führende Symptom, wobei die regelmäßige Schmerzmedikation von den meisten Patienten nicht als pathologisch empfunden wurde. Die Einschätzung der Schmerzsymptomatik fiel den meisten Patienten schwer. Weitere häufige Symptome waren Leistungsabfall (68%), Appetitlosigkeit (61%) und Gewichtsverlust (67%). Eine starke Gewichtsabnahme wird von vielen Patienten nicht als ein Krankheitssymptom empfunden. Außerdem traten Ikterus (49%), Pruritus (23%), Müdigkeit (44%) Nachtschweiß (25%), Übelkeit (42%), Erbrechen (25%), Diarrhoe (30%) und Obstipation (23%) als Symptome auf. Vergleichsstudien mit ähnlichen Fallzahlen können aktuell zur Diskussion der eigenen Daten kaum herangezogen werden. Der weitere Studienverlauf muss abge-

wartet werden. Im klinischen Untersuchungsstatus lassen sich erst in einem sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium Hinweise auf einen tumorösen Pankreasprozess erkennen. Bei >50% der Patienten mit einem pathologischen Untersuchungsbefund war keine kurative Tumoresektion mehr möglich.

Die Diagnostik des Pankreaskarzinoms wurde leitliniengerecht durchgeführt. Die Auswertung bezog sich auf die Anwendung der internationalen TNM-Klassifikation in den Abschlussbeurteilungen. Sonographisch wurde bei 21% der Untersuchten eine TNM- Angabe festgelegt. Unter Berücksichtigung der oftmals schwierigen Sichtverhältnisse des Pankreas ist dieses Ergebnis positiv zu werten. Endosonographisch wurden bei 76% der durchgeführten Untersuchungen TNM-Angaben getroffen und trafen, verglichen mit der postoperativen Histologie, in der Mehrzahl der Fälle zu. Computertomographisch und MR-tomographisch sollten TNM-Angaben zukünftig deutlich häufiger getroffen werden. Eine Vergleichsmöglichkeit mit internationalen Studien ist aufgrund der fehlenden Spezifität und Sensitivität derzeit nicht möglich.

Bezüglich der Operabilität wurde bei 95% der Patienten ein fortgeschrittenes Tumorleiden festgestellt, welches den internationalen Kriterien eines T3-T4-Tumors entsprach. In Zusammenarbeit mit der chirurgischen Klinik konnte das Pankreaskarzinom bei 37% der Erkrankten als operabel eingestuft werden. Tumoreseziert wurden 30% der Patienten, wobei sich in 65% der Fälle histologisch eine R1-Situation darstellte. Trotz Ausschöpfung aller diagnostischen Verfahren werden viele Tumoren falsch positiv als operabel eingestuft. Hier sollte eine noch engere Zusammenarbeit mit der chirurgischen Klinik angestrebt werden. Das Institut für Pathologie bietet sowohl prä- als auch postoperativ einen hohen diagnostischen Standard. Der präoperative Anteil der eingesandten Biopsien und Zytologien ist im Hinblick auf die leitliniengerechte Diagnostik erhöht. Die hohe R1-Resektionsrate könnte auch auf die gute Aufarbeitung der OP-Präparate in der Pathologie zurückzuführen sein.

Die Nachbeobachtung der Patienten gestaltete sich oftmals schwierig, da die Patienten häufig den Arzt wechselten und die Verlaufsdaten oftmals nicht ausreichend an das klinische Krebsregister weitergeleitet wurden.

7 Thesen

1. Die Erarbeitung der Symptomatik des Pankreaskarzinoms an der Universität Rostock stellt das Ziel dieser Arbeit dar.
2. Es wurde ein standardisierter Datenkatalog zur Erhebung relevanter Informationen entwickelt und angewendet. Die Auswertung erfolgte aufgrund der bisherigen geringen Fallzahl deskriptiv.
3. Das Pankreaskarzinom stellt ein ambulant schwer zu diagnostizierendes Tumorerleiden dar.
4. Bei 54% der Patienten wurden stationäre Einweisungsgründe angegeben, die nicht mit einem Pankreaskarzinom in Verbindung gebracht werden können.
5. Patienten über 70 Jahre mit abdominalen Schmerzen, länger als 3 Monate andauernd, Gewichtsverlust und ohne Pankreatitis in der Eigenanamnese sollten differentialdiagnostisch an ein Pankreaskarzinom denken lassen.
6. Eine starke Gewichtsabnahme wurde von der Mehrzahl der Patienten nicht als ein Krankheitssymptom empfunden.
7. Die Ergebnisse sind aufgrund ihrer Subjektivität in einem gewissen Grad einschränkend zu bewerten. Eine Schmerzskala in Form einer visuellen Analogskala könnte zukünftig hilfreich sein.
8. Der Anteil der Diabeteskranken liegt in dieser Studie höher als in der normalen Bevölkerung gleichen Alters und sollte als Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms berücksichtigt werden. Der zeitliche Verlauf sollte in Zukunft erfasst werden, um eine internationale Transparenz zu ermöglichen.

9. Zur Verlaufsbeobachtung des Krankheitsbildes sollte neben der Überlebenszeit der Clinical Benefit Response in die Auswertung einbezogen werden, um einen direkten Zusammenhang zwischen krankheitsspezifischen Symptomen und den therapeutischen Verfahren herstellen zu können.
10. Die Nachverfolgung des weiteren Krankheitsverlaufes gestaltete sich schwierig, da ambulant häufig der betreuende Arzt gewechselt wurde und die tumor-spezifischen Daten von den niedergelassenen Kollegen nicht ausreichend an das klinische Krebsregister weitergeleitet wurden
11. Es zeigt sich eine hohe Qualität der diagnostischen Verfahren. Um die Ergebnisse mit internationalen Arbeiten vergleichen zu können, sollte im weiteren Studienverlauf die Spezifität und Sensitivität ermittelt werden.
12. Computertomographisch sollten zukünftig häufiger Beurteilungen nach TNM-Klassifikation erfolgen, um die Transparenz der Ergebnisse zu verbessern.
13. Der Anteil der entnommenen Biopsien und Zytologien ist im Hinblick auf die leitliniengerechte Diagnostik erhöht.
14. Trotz Ausschöpfung aller diagnostischen Möglichkeiten werden zu viele Tumoren falsch positiv als operabel eingestuft. Es sollte eine engere Zusammenarbeit mit der chirurgischen Klinik erfolgen.
15. Das Institut für Pathologie bietet einen hohen qualitativen Standard bei der Diagnostik des Pankreaskarzinoms. Die hohe Qualität der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate könnte auch für die hohe R1-Resektionsrate verantwortlich sein.

8 Literaturverzeichnis

1. Abou-Alfa GK, Letourneau R, Harker G, Modiano M, Hurwitz H, Tchekmedyian NS, Feit K, Ackerman J, De Jager RL, Eckhardt SG, O'Reilly EM. *Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer*. J Clin Oncol. 2006;24:4441-7.
2. Adler G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs HJ, Feuerbach S, Grabenbauer G, Hahn S, Heinemann V, Hohenberger W, Langrehr JM, Lutz MP, Micke O, Neuhaus H, Neuhaus P, Oettle H, Schlag PM, Schmid R, Schmiegel W, Schlottmann K, Werner J, Wiedenmann B, Kopp I. *S3-Guidelines "Exocrine pancreatic cancer" 2007*. Z Gastroenterol. 2007;45:487-523.
3. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. *Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels*. JAMA 1976;235:1975-9.
4. Azria D, Ychou M, Jacot W, Thezenas S, Lemanski C, Senesse P, Prost P, Delard R, Masson B, Dubois JB. *Treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma with combined radiochemotherapy with 5 Fluorouracil and Cisplatin*. Pancreas. 2002;25:360-5.
5. Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. *Carcinoma of the pancreas and the papilla of Vater- assessment of resectability and factors influencing resectability in Stage I carcinomas. A prospective multicentre trial in 472 patients*. Eur J Surg Oncol. 1992;18:494-507.
6. Barthet M, Portal I, Boujaoude J, Bernard JP, Sahel J. *Endoscopic ultrasonographic diagnosis of pancreatic cancer complicating chronic pancreatitis*. Endoscopy. 1996;28:487-91.

7. Bartsch DK, Kress R, Sina-Frey M, Grützmann R, Gerdes B, Pilarsky C, Heise JW, Schulte KM, Colombo-Benkmann M, Schleicher C, Witzigmann H, Pridöhl O, Ghadimi MB, Horstmann O, von Bernstorff W, Jochimsen L, Schmidt J, Eisold S, Estévez-Schwarz L, Hahn SA, Schulmann K, Böck W, Gress TM, Zügel N, Breitschaft K, Prenzel K, Messmann H, Endlicher E, Schneider M, Ziegler A, Schmiegeler W, Schäfer H, Rothmund M, Rieder H. *Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany*. Int J Cancer. 2004;110:902-6.
8. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB 3rd. *Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297*. J Clin Oncol. 2002;20:3270-5.
9. Bertz J, Hentschel S, Stabenow R, Giersiepen K, Kaatsch P, Stegmaier C, Haberland J, Katalinic A, Ziegler H, *Krebs in Deutschland 5. überarbeitete aktualisierte Ausgabe*. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Saarbrücken 2006.
10. Böcker W, Denk H, Heitz PH, Hrsg. 2001 *Pathologie*. Zweite Auflage München, Jena: Urban und Fischer Verlag.
11. Bourhis J, Goldstein LJ, Riou G, Pastan I, Gottesman MM, Bénard J. *Expression of a human multidrug resistance gene in ovarian carcinomas*. Cancer Res. 1989;49:5062-5.
12. Bowles MJ, Irving SB. *ABC of the upper gastrointestinal tract: Cancer of the stomach and pancreas*. BMJ. 2001;323:1413-1416.
13. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, Buckels JA. *A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer*. Br J Cancer. 2002;87:161-7.

14. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995*. Eur J Cancer. 2002;38:99-166.
15. Brennan MF, Kattan MW, Klimstra D, Conlon K. *Prognostic nomogram for patients undergoing resection for adenocarcinoma of the pancreas*. Ann Surg. 2004;240:293-8.
16. Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, Choi H, David C, DuBrow RA, Broemeling LD, Cleary KR, Charnsangavej C. *Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT*. Am J Roentgenol. 2004;182:619-23.
17. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. *Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial*. J Clin Oncol. 1997;15:2403-13.
18. Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, Thun MJ, Heath CW. *Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults*. Cancer Causes Control. 1998;9:403-10.
19. Clarke DL, Thomson SR, Madiba TE, Sanyika C. *Preoperative imaging of pancreatic cancer: a management-oriented approach*. J Am Coll Surg. 2003;196:119-29.
20. Daram SR. *CA 19-9: not a magic marker for pancreatic cancer*. South Med J. 2006;99:205.
21. De Braud F, Cascinu S, Gatta G. *Cancer of pancreas*. Crit Rev Oncol Hematol. 2004;50:147-55.
22. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, Ciaccia D, Lane KA, Maglinte D, Kopecky K, LeBlanc J, McHenry L, Madura J, Aisen A, Cramer H, Cummings O, Sherman S. *Comparison of*

- endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer.* Ann Intern Med. 2004;141:753-63.
23. DiMagno EP. *Pancreatic cancer: clinical presentation, pitfalls and early clues.* Ann Oncol. 1999;10:140-2.
24. Etemad B, Whitcomb DC. *Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments.* Gastroenterology. 2001;120:682-707.
25. Everhart J, Wright D. *Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis.* JAMA. 1995;273:1605-9.
26. Freelove R, Walling A. *Pancreatic cancer: diagnosis and management.* Am Fam Physician. 2006;73:485-92.
27. Gallicchio L, Kouzis A, Genkinger JM, Burke AE, Hoffman SC, Diener-West M, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Alberg AJ. *Active cigarette smoking, household passive smoke exposure, and the risk of developing pancreatic cancer.* Prev Med. 2006;42:200-5.
28. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. *Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality.* JAMA. 2000;283:2552-8.
29. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, Willingham M, Lai SL, Gazdar A, Pirker R, Green A, Crist W, Brodeur GM. *Expression of a multidrug resistance gene in human cancers.* J Nat Cancer Inst 1989;81:116-24.
30. Gräter H. *Pancreatic carcinoma-symptoms and diagnostic procedure.* Schweiz Rundsch Med Prax. 2005;94:925-32.
31. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. *Diabetes and the risk of pancreatic cancer.* Italian Pancreatic Cancer Study Group. N Engl J Med. 1994;331:81-4.

32. Gullo L, Tomassetti P, Migliori M, Casadei R, Marrano D. *Do early symptoms of pancreatic cancer exist that can allow an earlier diagnosis?* Pancreas. 2001;22:210-3.
33. Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D, Corley D, Shen H, Walter LC, McQuaid K. *New-onset diabetes and pancreatic cancer.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:1366-72.
34. Hart AR. *Pancreatic cancer: any prospects for prevention?* Postgrad Med J. 1999;75:521-6.
35. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schonekas H, Rost A, Neuhaus H, Haag C, Clemens M, Heinrich B, Vehling-Kaiser U, Fuchs M, Fleckenstein D, Gesierich W, Uthgenannt D, Einsele H, Holstege A, Hinke A, Schalhorn A, Wilkowski R. *Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer.* J Clin Oncol. 2006;24:3946-52.
36. Heinrich S, Schäfer M, Bauerfeind P, Pestalozzi BC, Clavien PA. *Current diagnosis and treatment of pancreatic cancer.* Schweiz Rundsch Med Prax. 2005;94:1243-54.
37. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schuller J, Saletti P, Bauer J, Figer A, Pestalozzi B, Kohne CH, Mingrone W, Stemmer SM, Tamas K, Kornek GV, Koeberle D, Cina S, Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Central European Cooperative Oncology Group. *Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group.* J Clin Oncol. 2007;25:2212-7.

38. Hochster HS, Haller DG, de Gramont A, Berlin JD, Philip PA, Moore MJ, Ajani JA. *Consensus report of the international society of gastrointestinal oncology on therapeutic progress in advanced pancreatic cancer*. Cancer. 2006;107:676-85.
39. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. *Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2:510-7.
40. Hopt UT. *Pancreas carcinoma-surgical therapy*. Schweiz Rundsch Med Prax. 2005;94:937-42.
41. Hunt GC, Faigel DO. *Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining resectability of pancreatic cancer: a review*. Gastrointest Endosc. 2002;55:232-7.
42. Jafari M, Abbruzzese JL. *Pancreatic cancer: future outlook, promising trials, newer systemic agents, and strategies from the Gastrointestinal Intergroup Pancreatic Cancer Task Force*. Surg Oncol Clin N Am. 2004;13:751-60.
43. Joo KR, Kim DH, Park JH, Bang SJ, Shin JW, Park NH, Park JH. *The role of bile carcinoembryonic antigen in diagnosing bile duct cancer*. J Korean Med Sci. 2003;18:855-8.
44. Junge B, Nagel M. *Das Rauchverhalten in Deutschland*. Robert Koch-Institut Berlin.: <http://www.thieme.de/fz/gesu/pdf/s121-s125.pdf> (02.01.2008)
45. Kalser MH, Barkin J, MacIntyre JM. *Pancreatic cancer*. Assessment of prognosis by clinical presentation. Cancer. 1985;56:397-402.
46. Karmazanovsky G, Fedorov V, Kubyshkin V, Kotchatkov A. *Pancreatic head cancer: accuracy of CT in determination of resectability*. Abdom Imaging. 2005;30:488-500.

-
47. Katz MH, Savides TJ, Moossa AR, Bouvet M. *An evidence-based approach to the diagnosis and staging of pancreatic cancer*. Pancreatology. 2005;5:576-590.
 48. Kausch W. *Das Karzinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung*. Beitr. Klein. Chir. 1912;78:439-507.
 49. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. *Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours*. J Hepatol. 2002;37:806-13.
 50. Kim T, Murakami T, Takamura M, Hori M, Takahashi S, Nakamori S, Sakon M, Tanji Y, Wakasa K, Nakamura H. *Pancreatic mass due to chronic pancreatitis: correlation of CT and MR imaging features with pathologic findings*. AJR Am J Roentgenol. 2001;177:367-71.
 51. Klempnauer J, Ridder GJ, Bektas H, Pichlmayr R. *Multivariate analysis of prognostic factors after resection of ductal pancreatic carcinomas*. Langenbecks Arch Chir. 1995;380:133-8.
 52. Kraft D. 2002. *Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit intraarteriell appliziertem Mitomycin C in Kombination mit intraarteriell/intravenös appliziertem Gemcitabine (Dissertation)*. Frankfurt am Main: Johann-Wolfgang Goethe Universität.
 53. Krech RL, Walsh D. *Symptoms of pancreatic cancer*. J Pain Symptom Manage. 1991;6:360-7.
 54. Kuramoto K, Matsushita S, Esaki Y, Shimada H. *Prevalence, rate of correct clinical diagnosis and mortality of cancer in 4,894 elderly autopsy cases*. Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 1993;30:35-40.
 55. Larrson SC, Permert J, Hakansson N, Naslund I, Bergkvist L, Wolk A. *Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in*

- relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts.* Br J Cancer. 2005;28:1310-5.
56. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. *Pancreatic cancer.* Lancet. 2004;363:1049-57.
57. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, Kurosawa M; JACC Study Group. Japan Collaborative Cohort. *A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan.* Cancer Causes Control. 2002;13:249-54.
58. Lin Y, Tamakoshi A, Wakai K, Kawamura T, Aoki R, Kojima M, Ohno Y. *Descriptive epidemiology of pancreatic cancer in Japan.* J Epidemiol. 1998;8:52-9.
59. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, Andre T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taieb J, Faroux R, Lepere C, de Gramont A; GERCOR; GISCAD. *Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemci-tabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial.* J Clin Oncol. 2005;23:3509-16.
60. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L. *Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group.* N Engl J Med. 1993;328:1433-7.
61. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. *Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group.* Med Clin North Am. 2000;84:565-73.
62. Lowenfels AB, Maisonneuve P. *Epidemiology and prevention of pancreatic cancer.* Jpn J Clin Oncol. 2004;34: 238-44.

63. Lutz MP. *Chemotherapy of pancreatic carcinoma*. Schweiz Rundsch Med Prax. 2005;94:933-5.
64. Lynch HT, Brand RE, Deters CA, Shaw TG, Lynch JF. *Hereditary pancreatic cancer*. Pancreatology. 2001;1:466-71.
65. Mack TM, Yu MC, Hanisch R, Henderson BE. *Pancreas cancer and smoking, beverage consumption and past medical history*. J Natl Cancer Inst. 1986;76:49-60.
66. Maisey NR, Norman AR, Hill A, Massey A, Oates J, Cunningham D. *CA 19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials*. Br J Cancer. 2005;93:740-3.
67. Maisonneuve P, Lowenfels AB. *Chronic pancreatitis and pancreatic cancer*. Dig Dis. 2002;20:32-7.
68. Mannell A, van Heerden JA, Weiland LH, Ilstrup DM. *Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas*. Ann Surg. 1986;203:403-7.
69. McNamara MJ, Alexander HR, Norton JA. *Cytokines and their role in the pathophysiology of cancer cachexia*. Parenter Enteral Nutr. 1992;16:50-5.
70. Mehmet Erturk S, Ichikawa T, Sou H, Saitou R, Tsukamoto T, Motosugi U, Araki T. *Pancreatic adenocarcinoma: MDCT versus MRI in the detection and assessment of locoregional extension*. J Comput Assist Tomogr. 2006;30:583-90.
71. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. *EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma*. Gastrointest Endosc. 2000;52:367-71.

72. Michaud DS. *Epidemiology of pancreatic cancer*. Minerva Chir. 2004;59:99-111.
73. Michl P, Pauls S, Gress TM. *Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20:227-51.
74. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*. J Clin Oncol. 2007;25:1960-6.
75. Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. *Malignant distal biliary obstruction: a systemic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results*. Cancer Treat Rev. 2007;33:213-21.
76. Mulder I, Hoogenveen RT, van Genugten ML, Lankisch PG, Lowenfels AB, de Hollander AE, Bueno-de-Mesquita HB. *Smoking cessation would substantially reduce the future incidence of pancreatic cancer in the European Union*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14:1343-53.
77. Nagakawa T, Mori K, Nakano T, Kadoya M, Kobayashi H, Akiyama T, Kayahara M, Ohta T, Ueno K, Higashino Y. *Perineural invasion of carcinoma of the pancreas and biliary tract*. Br J Surg. 1993;80:619-21.
78. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Buchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. *A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer*. N Engl J Med. 2004;350:1200-10.

-
79. Newman EA, Simeone DM, Mulholland MW. *Adjuvant treatment strategies for pancreatic cancer*. J Gastrointest Surg. 2006;10:916-26.
 80. Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, van Laethem JL, Peeters M, Fuchs M, Zimmermann A, John W, Von Hoff D, Arning M, Kindler HL. *A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer*. Ann Oncol. 2005;16:1639-45.
 81. Oettle H, Riess H. *Gemcitabine in combination with 5-fluorouracil with or without folinic acid in the treatment of pancreatic cancer*. Cancer. 2002;95:912-22.
 82. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Estimating the world cancer burden: Globocan 2000*. Int J Cancer. 2001;94:153-6.
 83. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Migliori M, Manca M, Bastagli L, Gullo L. *Obesity and the risk of pancreatic cancer: an italian multicenter study*. Pancreas. 2005;31:221-4.
 84. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. *Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990*. Int J Cancer. 1999;83:18-29.
 85. Polati E, Finco G, Gottin L, Bassi C, Pederzoli P, Ischia S. *Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer*. Br J Surg. 1998; 85: 199-201.
 86. Potter MW, Shah SA, McEnaney P, Chari RS, Callery MP. *A critical appraisal of laparoscopic staging in hepatobiliary and pancreatic malignancy*. Surg Oncol. 2000;9:103-10.
 87. Prokesch RW, Chow LC, Beaulieu CF, Bammer R, Jeffrey RB Jr. *Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi-detector row CT: secondary signs*. Radiology. 2002;224:764-8.

88. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Herder C, Kolb H, Holle R, Mielck A, Meisinger C, Wichmann HE, Giani G. *The diabetes epidemic in the elderly population in Western Europe: data from population-based studies*. Gesundheitswesen. 2005;67:110-4.
89. Richter A, Gaa J, Niedergethmann M, Georgi M, Trede M, Post S. *Ultrafast magnetic resonance tomography changes the standard in pancreas diagnosis*. Chirurg. 2001;72:697-703.
90. Rickes S, Monkemuller K, Malfertheiner P. *Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of pancreatic tumors*. JOP. 2006;7:584-92.
91. Ridder GJ, Klempnauer J. *Back pain in patients with ductal pancreatic cancer. Its impact on resectability and prognosis after resection*. Scand J Gastroenterol. 1995;30:1216-20.
92. Ridwelski K, Meyer F, Schmidt U, Lippert H. *Results of surgical treatment in ampullary and pancreatic carcinoma and its prognostic parameters after R0-resection*. Zentralbl Chir. 2005;130:353-61.
93. Rieder H, Bartsch DK. *Familial pancreatic cancer*. Fam Cancer. 2004;3:69-74.
94. Riker A, Libutti SK, Bartlett DL. *Advances in the early detection, diagnosis, and staging of pancreatic cancer*. Surg Oncol. 1997;6:157-69.
95. Rulyak SJ, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Brentnall TA. *Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds*. Gastroenterology. 2003;124:1292-9.
96. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. *Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer*. Hepatogastroenterology. 1998;45:253-9.

-
97. Safioleas MC, Moulakakis KG. *Pancreatic cancer today*. Hepato-gastroenterology. 2004;51:862-8.
 98. Saif MW. *Pancreatic cancer: Highlights from the 42nd annual meeting of the American Society of Clinical Oncology*, 2006. JOP. 2006;7:337-48.
 99. Santo E. *Pancreatic cancer imaging: which method?* JOP. 2004;5:253-7.
 100. Scaglione M, Pinto A, Romano S, Scialpi M, Volterrani L, Rotondo A, Romano L. *Using multidetector row computed tomography to diagnose and stage pancreatic carcinoma: the problems and the possibilities*. JOP. 2005;6:1-5.
 101. Schima W, Ba-Ssalamah A, Kolblinger C, Kulinna-Cosentini C, Puespoek A, Gotzinger P. *Pancreatic adenocarcinoma*. Eur Radiol. 2007;17:638-49.
 102. Schoppmeyer K, Mossner J. *Best supportive care of pancreatic carcinoma*. Internist. 2004;45:769-76.
 103. *SEER Cancer statistics review 1975-2000*. Available from: www.seer.cancer.gov/csr/1975_2000/. (15.03.2007)
 104. Siegenthaler W, Hrsg. 2005. Siegenthalers *Differentialdiagnose. Innere Krankheiten - vom Symptom zur Diagnose*. 19. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag.
 105. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, Schiffman M, Lillemoe KD, Schoenberg JB, Brown LM, Greenberg RS, Hayes RB, Swanson GM, et al. *Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews*. J Natl Cancer Inst. 1994;86:1510-6.
 106. Sobin LH, Wittekind C, Greene FL, Hutter R, Henson DE, Gospodarowicz M, O'Sullivan B. 2002. *TNM Classification 6th Edition, TNM Supplement 3rd Edition, and Prognostic Factors 2nd Edition*. John Wiley & Sons.

107. Sons HU, Streicher HJ. *Results following the surgical treatment of pancreatic cancer*. Zentralbl Chir. 1987;112:633-41.
108. Steinberg WM, Gelfand R, Anderson KK, Glenn J, Kurtzman SH, Sindelar WF, Toskes PP. *Comparison of the sensitivity and specificity of the CA19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas*. Gastroenterology. 1986;90:343-9.
109. Sulkowski U, Meyer J, Reers B, Preusser P. *Cancer of the exocrine pancreas. Clinical aspects-diagnosis-therapy*. Med Klin. 1988;83:700-4.
110. Takhar AS, Palaniappan P, Dhingsa R, Lobo DN. *Recent developments in diagnosis of pancreatic cancer*. BMJ. 2004;329:668-73.
111. Tas F, Aykan F, Alici S, Kaytan E, Aydiner A, Topuz E. *Prognostic factors in pancreatic carcinoma: serum LDH levels predict survival in metastatic disease*. Am J Clin Oncol. 2001;24:547-50.
112. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, Schoffski P, Post S, Verslype C, Neumann H, Safran H, Humblet Y, Perez Ruixo J, Ma Y, Von Hoff D. *Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer*. J Clin Oncol. 2004;22:1430-8.
113. Villeneuve PJ, Johnson KC, Mao Y, Hanley AJ; Canadian Cancer Registries Research Group. *Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer: findings from a Canadian population-based case-control study*. Can J Public Health. 2004;95:32-7.
114. Wang F, Gupta S, Holly EA. *Diabetes mellitus and pancreatic cancer in a population based case-control study in San Francisco Bay Area*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15:1458-63.

115. Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Oda T, Kinoshita T. *Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer*. Pancreas. 2004;28:160-5.

116. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, Jemal A, Ward E, Anderson RN, Edwards BK. *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control*. J Natl Cancer Inst. 2003;95:1276-99.

117. Yeo CJ, Cameron JL. *Arguments against radical (extended) resection for adenocarcinoma of the pancreas*. Adv Surg. 1994;27:273-84.

9 Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
A. mes. sup.	Arteria mesenterica superior
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
BDA	Biliodigestive Anastomose
BMI	Body mass Index
bzw.	beziehungsweise
Ca 19-9	Carbohydratantigen 19-9
CBR	Clinical Benefit Response
CEA	carcinoembryonales Antigen
CRP	C- reaktives Protein
CT	Computertomographie
ERCP	Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie
GE	Gastroenterostomie
GRE	Gradientenechosequenz
HPF	High powered field
ioRT	Intraoperative Radiotherapie
LDH	Laktatdehydrogenase
MDR	Multidrug resistant
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
Nr.	Nummer
PET	Positronenemissionstomographie
PJS	Peutz-Jeghers Syndrom
PTC	Perkutane transhepatische Cholangiographie
PTCD	Perkutaner transhepatischer Cholangiodrainage
RT	Radiotherapie
Tr.	Truncus

TSE	Turbo-Spinecho-Sequenz
u.a.	unter anderem
V.	Vena
V. a.	Verdacht auf
z.T.	zum Teil

9.2 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. S. Liebe für die Vergabe des interessanten Promotions-themas und die vielen hilfreichen und kritischen Ratschläge und Hinweise bei der Bearbeitung dieses Themas. Ebenso gilt mein Dank Frau Dr. B. Brinkmann, die mit mir gemeinsam die Datensammlung aufgebaut hat und die mir auch bei der Auswertung sehr hilfreich und motivierend zur Seite stand.

Ich danke meinen Eltern für Ihre allgegenwärtige Unterstützung während meines gesamten Studiums und meiner Schwestern, für Ihre stets aufmunternden Worte und Ihre Rückenstärkung in vielen wichtigen Situationen meines bisherigen Lebens.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Johannes Ehler, der mir als Austauschpartner immer zur Verfügung stand.

Ich danke Frau Anneliese Brandt, die trotz Ihres hohen Alters, unter hohem zeitlichem Aufwand diese Arbeit Korrektur gelesen hat.

Für die Hilfestellung bei der Formatierung dieser Arbeit gilt mein Dank Herrn Christian Bartels.

9.3 Lebenslauf

Keine Angaben aus Datenschutzgründen.

9.4 Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst, die benutzte Literatur sowie Hilfsmittel vollständig erwähnt habe und die Dissertation noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden. Diese Dissertation stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Sofern fremde Abbildungen zur Illustrationen kopiert wurden, ist dies als Quelle und im Literaturverzeichnis angegeben.